ДОСЛІДЖЕННЯ CARS ТА ІНШІ ВАГОМІ ДОКАЗИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ В ПОСТІНСУЛЬТНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ: ДУМКА ЕКСПЕРТІВ

До уваги читачів пропонуємо інтерв'ю з трьома досвідченими неврологами, які кілька років тому брали участь як дослідники в міжнародному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні CARS (Dafin F. Muresanu et al., 2016): професоркою **Тамарою Сергіївною Міщенко** з Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, професором **Сергієм Петровичем Московком** з Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та професоркою, членкинею-кореспонденткою НАМН України **Людмилою Антонівною Дзяк** із Дніпровського державного медичного університету.

У дослідженні, що стало темою розмови, порівнювали ефективність стандартизованої нейрореабілітації в пацієнтів після перенесеного інсульту з такою з додаванням фармакологічного засобу Церебролізин®. Зараз цей метод лікування широко визнаний на міжнародному рівні, і ми хотіли поговорити з українськими дослідниками про їхню думку щодо результатів випробування CARS.

— Тамаро Сергіївно, розкажіть, будь ласка, у чому полягала суть дослідження CARS і які, на ваш погляд, головні висновки можна зробити за результатами цього дослідження?

Професорка
Тамара Сергіївна МІЩЕНКО

— Пацієнти отримували Церебролізин® (30 мл/добу) або плацебо (фізіологічний розчин) один раз на добу протягом 21 дня. Лікування починалося через 24–72 години після розвитку інсульту. Також пацієнти брали участь у стандартній програмі реабілітації тривалістю 21 день, яка починалася в межах 72 годин після розвитку інсульту.

Первинною кінцевою точкою виступала оцінка за шкалою ARAT (Action Research Arm Test) на 90-й день від початку захворювання. Оцінка ефекту лікування в балах за шкалою ARAT на 90-й день продемонструвала виражену перевагу препарату Церебролізин® порівняно з плацебо.

Тобто застосування Церебролізину® сприятливо впливало на функціональне відновлення і загальні результати в ранньому реабілітаційному періоді після інсульту.

Це дослідження також дало поштовх до активнішої роботи з мобілізації та реабілітації пацієнтів у гострій фазі після інсульту — концепція набагато краще реалізована у світі, але все ще нова в Україні на момент проведення випробування CARS. Зараз це стандартна комбінація лікування, що використовується в усіх основних рекомендаціях із постінсультної реабілітації із високим рівнем доказовості.

— У яких саме міжнародних настановах рекомендується ця схема лікування?

— По-перше, *це рекомендації Австрійської асоціації боротьби з інсультом (ASS) 2018 року (Greisenegger S., Knoflach M. et al.)*, де Церебролізин® розглянутий як засіб, який може покращувати відновлення рухової функції верхньої кінцівки. А ми знаємо, що саме парез верхньої кінцівки є найбільш поширеним ускладненням після інсульту, який часто визначає подальшу працездатність пацієнта та якість його життя.

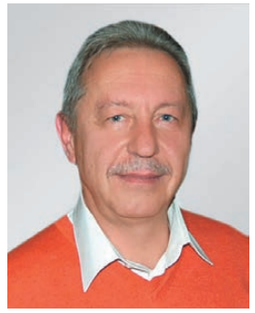
По-друге, це *настанови Німецького товариства нейрореабілітації (DGNR) 2020 року (Prof. Dr. med. Thomas Platz et al., 2020)*, де призначення Церебролізину® рекомендується починати якомога швидше, із *24–72-ї години після інсульту, та продовжувати, якщо добре переноситься, протягом 21 дня*. Важливим фактом є те, що Швейцарське товариство з реабілітації користується цими ж настановами.

У канадському огляді доказових даних та довіднику клініциста щодо методів реабілітації пацієнтів після інсульту (Prof. Teasel et al., 2020) Церебролізин® визнаний як засіб, що поліпшує моторну функцію верхньої кінцівки (рівень доказовості 1A), знижує тяжкість інсульту та покращує якість життя після нього (рівень доказовості 1B).

Також Церебролізин® включений до *польських рекомендацій із лікування ішемічного інсульту* як препарат, застосування якого під час ранньої реабілітації після інсульту покращує неврологічний статус та рухові функції і може сприяти зменшенню спастичності при парезі верхніх кінцівок.

І я думаю, що про переваги поєднання стандартних методів реабілітації з таким засобом, як Церебролізин®, широко відомо, але, на жаль, воно ще не так часто застосовується.

— Сергію Петровичу, розкажіть, будь ласка, чому доцільно поєднувати ранню реабілітацію із Церебролізином®? Чи знайшла ця гіпотеза підтвердження в подальших міжнародних рекомендаціях?



Професор
Сергій Петрович МОСКОВКО

— Нещодавно я побачив, що досліджувана у випробуванні CARS концепція лікування та його результати стали однією з передумов того, що Церебролізин® був рекомендований із рівнем доказовості 1A у Канадському довіднику лікарів, який є частиною EBRSR (Evidence based review of stroke rehabilitation).

Крім того, доцільно згадати ще один дуже важливий документ — нещодавню публікацію в «The Lancet Neurology» за авторством світових авторитетних спеціалістів із реабілітації Кеті Стінір і Вінстона Байблоу з Нової Зеландії та Стівена Зейлера зі США. Експерти переглянули наявні докази та дійшли висновку, що єдиним успішним випробуванням із відновлення моторних функцій є CARS-Trial.

— Якщо Ви матимете можливість надіслати коротке повідомлення своїй авдиторії, яким воно буде?

— Розгляньте Церебролізин® та ранню реабілітацію як лікування гострого інсульту для всіх ваших пацієнтів.

— Шановна Людмило Антонівно, які схеми застосування Церебролізину® ви призначаєте під час раннього постінсультного періоду та під час реабілітації?

Професорка
Людмила Антонівна ДЗЯК

— Я керуюся такою схемою: раннє призначення Церебролізину® внутрішньовенно у дозі 30 мл щоденно протягом щонайменше 21 доби як після завершення процедури тромболізису (протягом однієї години), так і у випадках звичайного лікування та догляду. Існують переконливі докази міжнародних спостережень та досліджень щодо прискорення процесу відновлення функцій на тлі додавання Церебролізину® до стандартної терапії.

— Якщо Ви матимете можливість надіслати коротке повідомлення своїй авдиторії, яким воно буде?

— Якщо дослідження CARS було опубліковане у виданні «Stroke» і наші дані також були схвально наведені у «The Lancet Neurology», вони заслуговують на вашу увагу!

Докладніше дивіться на с. 80

[1] Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft Positionspapier — Update, neurologisch, 2018. Suppl. 3. https://www.ögsf.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018_OEGSF_neurologisch.pdf

[2] Leitlinien-Detailansicht. Rehabilitative Therapie bei Armparese nach Schlaganfall. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/080-001.html

[3] The Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation and The Stroke Rehabilitation Clinician's Handbook. Chapter 10. Upper extremity motor rehabilitation interventions. http://www.ebrsr.com/evidence-review/10-upper-extremity-interventions

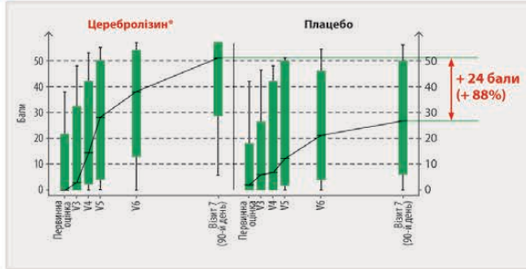
Ефективна фармакологічна терапія пацієнтів після інсульту

Церебролізин і відновлення після інсульту (CARS)

Muresanu D.F. et al., **C**erebrolysin **A**nd **R**ecovery after **S**troke (CARS), Stroke 2016; 47:151–159

Церебролізин® покращує рухові функції на + 88 %

Підтверджено вплив Церебролізину на ранню реабілітацію:
→ У більшості пацієнтів на 90-й день після курсу Церебролізину **повністю відновились рухові функції верхніх кінцівок**
→ В групі, що приймала Церебролізин, спостерігався **швидкий та тривалий вплив** на відновлення



- Комбінована реабілітація з Церебролізином **значно покращувала відновлення рухової функції верхніх кінцівок (+ 88 %)**
- На 90-й день після терапії Церебролізином спостерігається відновлення за **51 показником** із 57, що включені до шкали оцінки функцій верхніх кінцівок (ARAT*)
  → **відновилась сенсорно-рухова функція!**
- В групі, яка отримувала плацебо, відновлення лише за 27 показниками
  → пригнічення рухових навичок!

Рисунок 1. Перевага Церебролізину у моторному відновленні за шкалою ARAT порівняно із первинною оцінкою: від 14-го дня, досягає максимуму до 90-го дня*

Церебролізин® в 3 рази збільшує кількість пацієнтів з повним функціональним відновленням

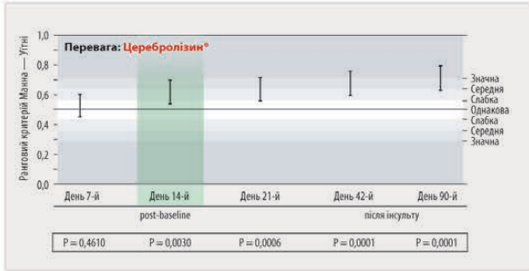
Значне покращення за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS)**
→ **в 3 рази більше пацієнтів (+ 200 %)** після терапії Церебролізином повертаються до повної незалежності життя

- Продемонстровано позитивний результат згідно з оцінкою за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS)
- У групі Церебролізину на 90-ту добу після інсульту **42,3 % хворих відновилися повністю** (значення за mRS 0–1); у групі плацебо — 14,9 % хворих

Рисунок 2. Змінення оцінки за шкалою mRS від ранньої реабілітації до повної реабілітації при лікуванні Церебролізином

Церебролізин® покращує раннє функціональне відновлення

Ранній терапевтичний ефект вже після 14 днів лікування Церебролізином:
→ Пацієнти менш залежні від сторонньої допомоги
→ У пацієнта знижується ризик постінсультної депресії[1]



- **Перевага** Церебролізину вже після 14 днів терапії
- **Значний ефект Церебролізину** на 90-й день
  → **краще відновлення**
- **Швидкий початок та тривала дія** лікування Церебролізином

*Рисунок 3. Вплив терапії (ранговий критерій Манна — Уітні) згідно з оцінкою ARAT**

Published in **Stroke**
Stroke. January 2016;47:151-159
Muresanu D.F. et al.

Дослідження: Церебролізин® і відновлення після інсульту (CARS) — рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе, мультицентрове дослідження.
Пацієнти: **104 в групі Церебролізину + 104 в групі плацебо = всього 208 пацієнтів**; група Церебролізину = Церебролізин® + стандартна реабілітаційна терапія; група плацебо = фізіологічний розчин + стандартна реабілітаційна терапія. **Схема терапії: 30 мл/добу протягом 21 дня**, потім перерва 69 днів.
Первинний результат = значення за шкалою ARAT* на 90-ту добу у порівнянні з первинною оцінкою.

*** ARAT = Action Research Arm Test (тест оцінки моторної функції верхньої кінцівки); ** mRS = Modified Rankin Scale (модифікована шкала Ренкіна).**

[1] **J Rehabil Med. 2008;40:609–614.**

Церебролізин® (CEREBROLYSIN®). Психостимулюючі та ноотропні препарати. Код АТС 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, насамперед хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стани 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. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10–20 днів. Ефективність терапії зазвичай 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 фахівців у галузі охорони здоров'я.** Р.п. МОЗ України: № UA/9989/01/01, дійсне від 18.03.2014.

www.cerebrolysin.com.ua

EVER PHARMA

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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

www.mif-ua.com

ZASLAVSKY Publishing house

Том 17, № 5, 2021

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
Том 17, № 5, 2021

Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення[1]

Дименгідринат + цинаризин

№1 у Німеччині[2]

ПЕРША ЛІНІЯ лікування запаморочення[4]

- *Швидка дія*[4, 5, *]
- **№1** *у Німеччині*[2]
- *Ефективніший за бетагістин та інші препарати*[4]
- *Добре переноситься*[3, 4]

По **1 табл.** *3 рази на день*[1]

* Вже протягом першого тижня.

1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №1498 від 20.07.2021. Р.П. UA/14331/01/01.
2. Препарат №1 від запаморочення за рівнем продажу в євро у Німеччині. IMS data MAT/03/2021.
3. Shremmer D. Clin Drug Invest. 1999. Nov: 18 (5): 355-368.
4. Trinus K. F. Ukraine Health. Special Issue "Neurology, Psychiatry, Psychology". 2015. Dec; 4 (35): 3, 6-8.
5. Scholtz et al., Clin Drug Investig, 2012; 32(6): 387-399.

АРЛЕВЕРТ®. 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг.
Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбінований препарат цинаризину. Код АТС N07CA52. ***Показання.*** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. ***Протипоказання.*** Алергічні реакції або гіперчутливість на будь-який із компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми. Підозра на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі. ***Спосіб застосування та дози.*** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату 4 тижні. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. ***Побічні реакції.*** Можливі сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія та інші.
Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** Хенніг Арцнайміттель ГмбХ & Ко КГ. Лібігштрасе 1-2, 65439 Фльорсхайм-на-Майні, Німеччина.
За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №1498 від 20.07.2021. Р.П. UA/14331/01/01.
Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».
Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я.

UA-ARL-03-2021_V1_print. Затверджено 20.08.2021.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Харківська медична академія післядипломної освіти
Донецький національний медичний університет

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у листопаді 2004 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 17, № 5, 2021

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, ICMJE, SHERPA/RoMEO, BASE, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, EBSCO, OUCI

mif-ua.com

ZASLAVSKY Publishing house

journals.uran.ua

INJ®

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Međdunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Том 17, № 5, 2021

p-ISSN 2224-0713
e-ISSN 2307-1419

Передплатний індекс: 91338

Спеціалізований ***рецензований*** *науково-практичний журнал*

Specialized ***reviewed*** *practical scientific journal*

ZASLAVSKY® Publishing house

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 (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 № 6 від 15.09.2021 р.

Українською та англійською мовами

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

Формат 60×84/8. Ум. друк. арк. 13,72.
Тираж 7 000 прим. Зам. 2021-inj-123.

Адреса редакції:
Україна, 04107, м. Київ, а/с 74
Ukraine, 04107, Kyiv, PO Box 74
Tel. +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
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ПРАТ «Поліграфсервіс»
Вул. Червоні ряди, 14, м. Харків, 61012

Головний редактор
Володимир Іванович СМОЛАНКА

Перший заступник головного редактора
Станіслав Костянтинович ЄВТУШЕНКО

Редакційна колегія

Бучакчийська Н.М. (Запоріжжя, Україна)
Волошин П.В. (Харків, Україна)
Волошина Н.П. (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)
Кириллова Л.Г. (Київ, Україна)
Козьолкін О.А. (Запоріжжя, Україна)
Кузнецов В.В. (Київ, Україна)
Літовченко Т.А. (Харків, Україна)
Мальцев Д.В. (Київ, Україна)
Мартинюк В.Ю. (Київ, Україна)
Міщенко Т.С. (Харків, Україна) — **заступник головного редактора**
Морозова О.Г. (Харків, Україна)
Московко С.П. (Вінниця, Україна)
Негрич Т.І. (Львів, Україна)
Пашковський В.М. (Чернівці, Україна)
Поліщук М.Є. (Київ, Україна)
Сіделковський О.Л. (Київ, Україна)
Стоянов О.М. (Одеса, Україна)
Трінус К.Ф. (Київ, Україна)
Фартушна О.Є. (Київ, Україна)
Цимбалюк В.І. (Київ, Україна)
Шкробот С.І. (Тернопіль, Україна)
Гайнетдінова Д.Д. (Казань, РФ)
Євстигнєєв В.В. (Мінськ, Білорусь)
Пономарьов В.В. (Мінськ, Білорусь)
Скоромець О.А. (Санкт-Петербург, РФ)
Столяров І.Д. (Санкт-Петербург, РФ)
Шалькевич Л.В. (Мінськ, Білорусь)
Curatolo Paolo, MD (Italy)
Dafin F. Muresanu (Romania)
Dulak Oliver, MD, PhD (France)
Eeg Olofsson Orvar, MD, PhD (Sweden)

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

© Харківська медична академія післядипломної освіти, 2021
© Донецький національний медичний університет, 2021
© Заславський О.Ю., 2021

VIVERE
Клініка нейроімунології

Від мрії до надії

Перша в Україні клініка сучасної діагностики та лікування нейроімунологічних захворювань

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

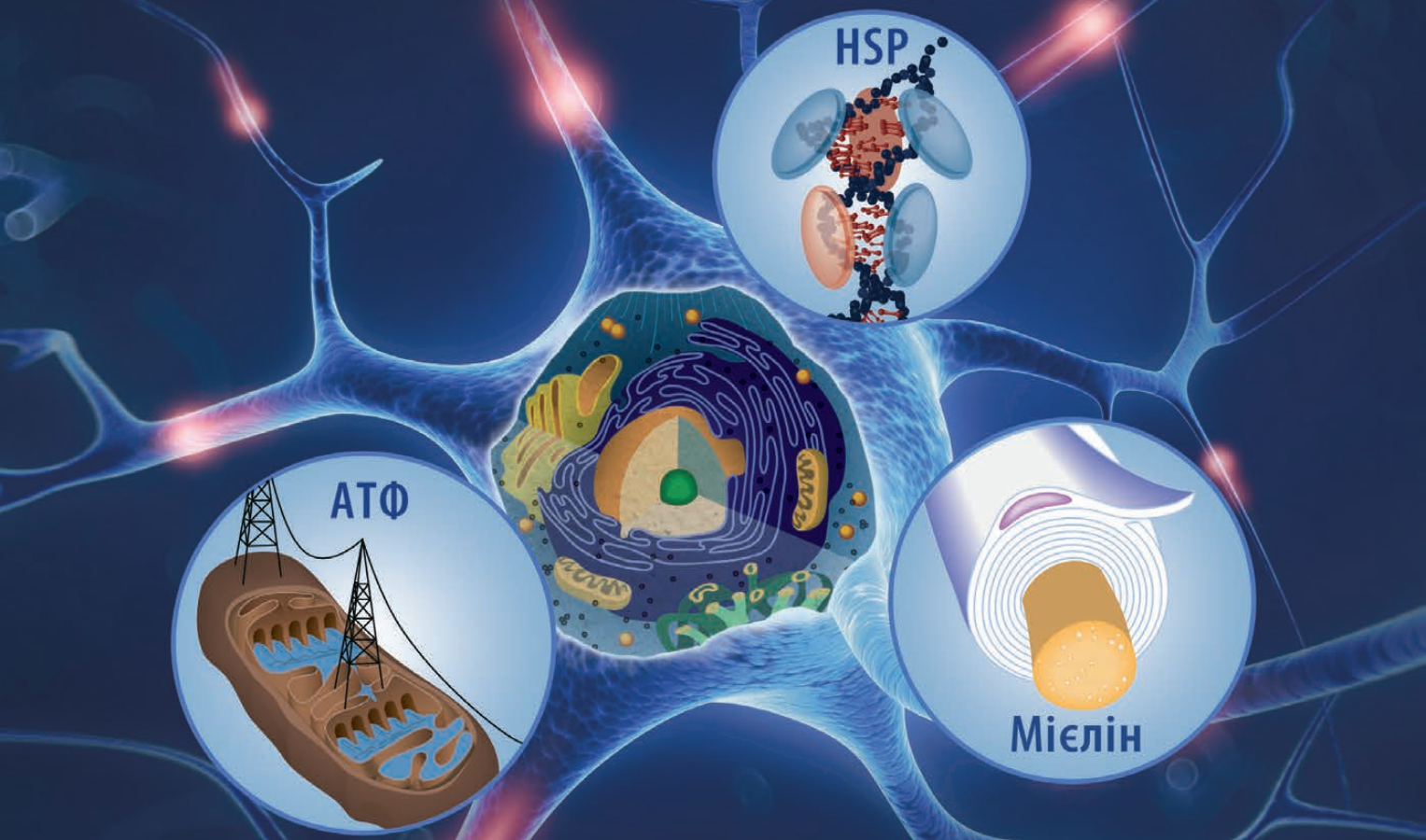
+38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33

www.vivereclinic.com

м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б

Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



- Усуває мітохондріальну дисфункцію в нейрональних клітинах*.
- Сприяє відновленню мієлінових оболонок*.
- Стимулює енергетичний метаболізм та синтез білків в нейронах при гіпоксії мозку**.
- **Зменшує інвалідизацію та смертність***.

* Знаменская Т.К. и др. Применение цереброкурина в комплексном лечении асфиксии у новорожденных. Медицина неотложных состояний. № 5. 2007.

** Ihor Belenichev, Sokolik Elena (11. 2011) Nitrozine Stress and Neurological Disorders in Experimental Alcohol Intoxication and Their Pharmacological Correction by Neuropeptides. Inventi Rapid: Molecular Pharmacology, Vol. 2011, Issue 4.

*** В.И.Черний и соавт. Перспективы нейротрофической церебропротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. № 4. 2010.

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкурину: активних нейропептидів, отриманих з мозку эмбріонів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродукуючої та білоксинтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейроцитах мозку, мозаїчне руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейроцитів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гепатопротекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональним, так і органічним ураженням головного мозку, нормалізації емоційно-мнестичних функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадково детермінованих і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання.** ***Захворювання, які характеризуються порушенням функції центральної нервової системи,*** зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бінсвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабоумстві судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хворобі Дауна, синдромах Ретта та Мартіна-Белла. ***У педіатричній практиці*** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралічі з психомовною затримкою (нетяжкого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгіях, млявих паралічах. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. ***В офтальмологічній практиці*** – синільна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретинопатія, непроліферативна діабетична ретинопатія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньоочним тиском. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. ***Спосіб застосування та доза.*** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобою Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендується проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Доцільні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл перибульбарно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «HIP», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.cerebrocurin.com.ua

IGP pharm

Реєстраційне посвідчення № UA/7516/01/01 від 17.01.2018

Зміст

Оригінальні дослідження

Прокопів М.М., Фартушна О.Є.
Класифікація вертебробазилярних інсультів: огляд термінології та історії 7

Мальцев Д.В.
Ефективність ритуксимабу при розладах спектра аутизму, асоційованих із генетичним дефіцитом фолатного циклу, з ознаками антинейронального автоімунітету 12

Московко С.П., Кириченко О.В., Руденко Г.С. і співавт.
Остаточна оцінка результатів дослідження CTIKc (Супутня Терапія Інсульту Ксавроном) 21

Одінцова Т.А., Копчак О.О.
Оцінка впливу різних факторів ризику на тяжкість психоемоційних розладів у хворих на розсіяний склероз 34

Прокопів М.М.
Клініко-нейровізуалізаційний аналіз каротидних інфарктів у гострий період ішемічного інсульту 41

Практикуючому неврологу

Єгудіна Є.Д.
Диклоберл® — оптимальний НПЗП для лікування захворювань опорно-рухового апарату (літературний огляд та власні спостереження) 52

Міщенко В.М., Забродіна Л.П., Міщенко Т.С., Бовт Ю.В.1
Нові можливості в лікуванні хворих із хронічною ішемією мозку 58

Демченко А.В., Аравіцька Д.Н.
Мігрень: особливості фармакотерапевтичного та немедикаментозного превентивного лікування 71

Contents

Original Researches

Maria M. Prokopiv, Olena Ye. Fartushna
Classification of posterior circulation stroke: a narrative review of terminology and history 7

D.V. Maltsev
Efficacy of rituximab in autism spectrum disorders associated with hereditary folate malabsorption with signs of antineuronal autoimmunity 12

S.P. Moskovko, O.V. Kyrychenko, H.S. Rudenko et al.
Final evaluation of the results of the CTIKc study (concomitant Xavron stroke therapy) 21

T.A. Odintsova, O.O. Kopchak
Assessment of the influence of various risk factors on the severity of psycho-emotional disorders in patients with multiple sclerosis 34

M.M. Prokopiv
Clinical and neuroimaging analysis of carotid infarction in the acute ischemic stroke 41

To Practicing Neurologist

Ye.D. Yehudina
Dicloberl® — the optimal NSAID for the treatment of musculoskeletal diseases (literature review and own observations) 52

V.M. Mishchenko, L.P. Zabrodina, T.S. Mishchenko, Yu.V. Bovt
New opportunities in the treatment of patients with chronic brain ischemia 58

A.V. Demchenko, D.N. Aravitska
Migraine: features of pharmacotherapeutic and drug-free preventive treatment 71

Дослідження CARS та інші вагомі докази ефективності Церебролізину в постінсультній реабілітації: думка експертів 80

CARS study and other strong evidence of Cerebrolysin effectiveness in post-stroke rehabilitation: experts' opinion 80

Mehmet Hakan Şahin, Mehmet Emin Akyüz, Ufuk Temtek, Mustafa Kara, Kadir Şerafettin Tekgündüz

Внутрішньоутробна субдуральна гематома, асоційована з тупою травмою в матері: клінічний випадок 84

Mehmet Hakan Şahin, Mehmet Emin Akyüz, Ufuk Temtek1, Mustafa Kara, Kadir Şerafettin Tekgündüz

Intrauterine subdural hematoma associated with blunt maternal trauma: a case report 84

Жердьова Н.М.

Когнітивні порушення у хворих на цукровий діабет в умовах COVID-19 88

N.M. Zherdova

Cognitive impairment in patients with diabetes mellitus in the conditions of COVID-19 88

Орос М.М.

Когніції та хронічне порушення мозкового кровообігу (патологія дрібних судин) 95

M.M. Oros

Cognitions and chronic cerebrovascular disease (small vessel disease) 95

Пономарьов В.В., Бойко А.В., Гладкова Ж.А., Кузнєцова Т.В., Селіцький М.М., Алейнікова Н.Е., Богомаз О.А.

Нейрозапальна пенумбра при хворобі Паркінсона 101

V.V. Ponomarev, A.V. Boika, Z.A. Hladkova, T.Y. Kuznetsova, M.M. Sialitski, N.E. Aleinikava, V.A. Bahamaz

Neuroinflammatory penumbra in Parkinson's disease 101

Laura A. Benjamin, Ross W. Paterson, Rachel Moll, Charis Pericleous, Rachel Brown, Puja R. Mehta, Dilan Athauda, Oliver J. Ziff, Judith Heaney, Anna M. Checkley, Catherine F. Houlihan, Michael Chou, Amanda J. Heslegrave, Arvind Chandratheva, Benedict D. Michael, Kaj Blennow, Vinojini Vivekanandam, Alexander Foulkes, Catherine J. Mummery, Michael P. Lunn, Stephen Keddie, Moira J. Spyer, Tom Mckinnon, Melanie Hart, Francesco Carletti, Hans Rolf Jäger, Hadi Manji, Michael S. Zandi, David J. Werring, Eleni Nastouli, Robert Simister, Tom Solomon, Henrik Zetterberg, Jonathan M. Schott, Hannah Cohen, Maria Efthymiou; The UCLH Queen Square COVID-19 Biomarker Study group

Антифосфоліпідні антитіла і неврологічні прояви при гострому COVID-19: одноцентрове перехресне дослідження 105

Laura A. Benjamin, Ross W. Paterson, Rachel Moll, Charis Pericleous, Rachel Brown, Puja R. Mehta, Dilan Athauda, Oliver J. Ziff, Judith Heaney, Anna M. Checkley, Catherine F. Houlihan, Michael Chou, Amanda J. Heslegrave, Arvind Chandratheva, Benedict D. Michael, Kaj Blennow, Vinojini Vivekanandam, Alexander Foulkes, Catherine J. Mummery, Michael P. Lunn, Stephen Keddie, Moira J. Spyer, Tom Mckinnon, Melanie Hart, Francesco Carletti, Hans Rolf Jäger, Hadi Manji, Michael S. Zandi, David J. Werring, Eleni Nastouli, Robert Simister, Tom Solomon, Henrik Zetterberg, Jonathan M. Schott, Hannah Cohen, Maria Efthymiou; The UCLH Queen Square COVID-19 Biomarker Study group

Antiphospholipid antibodies and neurological manifestations in acute COVID-19: a single-centre cross-sectional study 105

Контраверсійна неврологія

Деякі питання немедикаментозного лікування розсіяного склерозу 117

Controversion Neurology

Some issues of nonpharmacologic treatment for multiple sclerosis 117

INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
/ORIGINAL RESEARCHES/

UDC 616.831-005.8-02-07-005 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.5.2021.238517

Maria M. Prokopiv[1], Olena Ye. Fartushna[2]
[1]Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
[2]Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

Classification of posterior circulation stroke: a narrative review of terminology and history

Abstract. ***Background.*** *Little is known about the history of classification of posterior circulation stroke. However, it helps in developing secondary prevention and treatment strategies. We purposed to provide a narrative review of terminology and history of classification of posterior circulation stroke.* ***Materials and methods.*** *A comprehensive electronic literature search was performed on Scopus, Web of Science, MEDLINE, ScieLo, PubMed, the Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, RINC databases, and databases of government scientific libraries of Ukraine, European Union, United Kingdom, and the USA for 1900–2021 to identify the articles and books that discussed the classification of posterior circulation stroke and its history.* ***Results.*** *A narrative review of terminology and two approaches to the classification of posterior circulation stroke are presented and discussed.* ***Conclusions.*** *We provided a comprehensive narrative review of terminology and history of classification of posterior circulation stroke.*
Keywords: *posterior circulation stroke; classification; history; review*

Introduction

Posterior circulation stroke (PCS) was first studied in the 19th century. However, this branch of clinical vascular neurology remains poorly understood compared to anterior stroke. Moreover, there is not enough data about the classification of posterior circulation stroke, especially its history.

The purpose of this work is to provide a comprehensive narrative review of terminology and history of classification of posterior circulation stroke.

Materials and methods

A comprehensive electronic literature search was performed in Scopus, Web of Science, MEDLINE, ScieLo, PubMed, the Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, RINC databases, and databases of government scientific libraries of Ukraine, European Union, United Kingdom, and the USA for 1900–2021 to identify articles and books that discussed the classification of posterior circulation stroke and its history. The applicable articles are cited and referenced. No limit is placed on publication time or the language of the article. All relevant articles were identified and screened by both authors, and disagreements were resolved by consensus. The results are summarized descriptively.

Results and discussion

Globally, stroke is a leading cause of mortality and disability with substantial economic costs for post-stroke care [1–9]. Stroke mortality is reported to be 3 to 4.5 times higher in Central and Eastern Europe compared to Northern, Southern, and Western Europe with the highest age-standardized stroke death rates in Ukraine [10–23].

Posterior circulation strokes account for approximately 20–25 % of ischemic strokes [24–26]. These strokes are less represented in the scientific literature, they are more difficult to diagnose, have a more severe clinical course, and higher mortality compared to anterior circulation stroke [18, 27–34]. Terminological definitions and classification of posterior circulation strokes have been discussed and changed

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Фартушна Олена Євгенівна, кандидат медичних наук, магістр медицини, лікар-невролог, старший викладач кафедри авіаційної, морської медицини та психофізіології, Українська військово-медична академія, вул. Іллєнка, 24, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: olena.y.fartushna@gmail.com
For correspondence: Olena Fartushna, MD, M.Med.D, PhD, Clinical Neurologist, Senior Lecturer at the Department of Aviation, Marine Medicine and Psychophysiology, Ukrainian Military Medical Academy, Ilyenka st., 24, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: olena.y.fartushna@gmail.com
Full list of authors information is available at the end of the article.

over the years. That is why we consider it necessary to focus the attention of medical doctors on the modern definition of posterior circulation stroke, conducting a historical analysis of its classification.

Definition of posterior circulation stroke

PCS, also referred to as posterior circulation infarction, corresponds to any infarction (ischemic or hemorrhagic) occurring within the vertebrobasilar vascular territory, which includes the brain stem, cerebellum, midbrain, thalami, and areas of temporal and occipital lobes [25].

Previously, physicians used the general term "vertebrobasilar insufficiency" to describe the cause of hemodynamic disorders in all cases of posterior circulation ischemia [35]. This concept was first proposed by American neurologists at the Mayo Clinic [36]. Around this time (the 1950s), D. Danny-Brown used the term "cerebrovascular insufficiency" to explain the mechanism of transient ischemia in patients with anterior and posterior circulation transient ischemic attacks [37]. These definitions only partially reveal the nature and origin of PCS, and the mechanism of its occurrence but do not reflect the duration and reversibility of neurological symptoms. The knowledge accumulated at that time on this problem and the existing views became the basis for the formulation of two approaches to the classification of PCS.

Classification of posterior circulation stroke

The first approach to the classification of PCS substantiated the definition of a brain stem infarction by the name of the artery in the area of which there was a lesion. This approach is typical for anterior stroke classification and is more often associated with thrombotic or embolic occlusion of the large and medium-sized arteries of the anterior circulation [21, 24, 25]. It is based on the peculiarities of the topographic structure of the carotid arteries and the functional insufficiency of the anastomosis system.

However, the patterns of blood supply in the brain stem are completely different. Such considerations have induced some authors to identify certain neurological syndromes that are typical for the impairment of various arteries of the posterior circulation, in particular, the syndromes of the posterior inferior cerebellar artery [38], superior cerebellar artery [39], anterior inferior cerebellar artery [40], the main artery in the area of branching [41], etc.

First of all, it should be noted that the approach to determining the diagnosis of PCS, taking into account the area of blood supply to a particular artery, has significant methodological shortcomings. In this case, the diagnosis of PCS of a certain part of the brain stem is replaced by a diagnosis of thrombosis or embolism of the corresponding posterior artery.

The accuracy and reliability of the diagnosis of cerebral stem infarction, which affects a certain area of arterial blood supply, is questionable. Adjacent areas of brain stem vascularization overlap and form a closely related vascular association [36, 42]. There are also differences in the topography of the arteries, anastomotic potential, and the possibility of collateral circulation in the brain stem [43].

It is also difficult to identify the area of arterial lesions in case of multiple brain stem infarctions that occur simultaneously in the area of blood supply to several arteries and are characterized by combined neurological symptoms [44, 45]. Crucial evidence for the impossibility of identifying cerebral stem infarction with occlusion of a specific artery was obtained in the late 20th century after the introduction of methods for visualization of brain tissue and vascular system [35, 45, 46].

The second approach to the classification of PCS was based on the syndromic principle, i.e. on determining the localization of the brain lesion depending on the existing alternative syndrome, with the name of the author who described it (eponymous classification).

It is known that alternative syndromes were considered pathognomonic for half of the lesions of the brain stem structures. The lesion of certain anatomical structures is accompanied by different syndromes depending on the involved vascular area: medulla, pons, and midbrain [47]. At the same time, the authors rightly point out that the isolated syndromes and their variants may be incomplete, and sometimes pontine infarctions can mask combined infarctions in other areas supplied by the posterior circulation arteries [25].

More specific information on this problem is given in the work published in 2009 by J.J. Marx and F. Thomke "Classical crossed brain stem syndromes: myth or reality?" [48]. Over three years, the authors examined 308 patients with signs or symptoms of acute brain stem infarction. Analysis of the results of the study, using clinical and neurological methods, cerebral, and vascular imaging, showed that only the alternating Wallenberg syndrome had clinical significance. At the same time, other clinical alternating syndromes were not significant in clinical practice. Weber, Claude, Raymond-Cestan, and Babinski-Nageotte syndromes were seldom found in ischemic stroke. Other syndromes (Foville, Millard-Gubler) are sometimes identified with each other in the literature [49, 50].

The presented literature data limit the clinical value of alternative syndromes in neurology for the topical diagnosis of lesions of the anatomical structures of the brain stem. Alternative syndromes isolated in different periods, except for Wallenberg syndrome, have no topical and diagnostic significance. Thus, topical alternating syndromes do not allow the medical doctor to correctly assess the clinical situation, neurological status, determine stroke nosology, which can lead to diagnostic errors.

Negative attitude towards the eponymous classification of PCS and its identification with occlusion of the infarction-dependent posterior circulation artery was expressed in previously published reviews of medulla oblongata syndrome [51], pons Varolii [52], midbrain [53] and substantiates the classification of PCS depending on the brain stem area. This classification is based on the results of a study of brain stem vascularization, according to which there is a very strict constancy of distribution of the median (paramedian), lateral, and dorsal parts of the brain stem and a clear correspondence among these areas in the localization of brain stem infarction [54–56].

The data obtained demonstrated that vascular trunk syndromes are classified by the condition of the internal arteries, not the superficial ones. According to the proposed classification, infarctions of the medulla oblongata, pons Varolii, and midbrain are divided into medial, lateral, and dorsal ones.

However, this classification reflects the distribution of PCS only in the brain stem. At the same time, vertebrobasilar system provides vascularization not only of the medulla oblongata, pons Varolii, and midbrain, but also to other intracranial anatomical areas of the brain: cerebellum, thalamus, occipital lobes, and the posterior temporal lobes of the cerebral hemispheres. Therefore, the classification of PCS according to the posterior circulation must be supplemented.

Conclusions

It is well known that each patient with posterior circulation stroke has his characteristics of the neurological course, which may differ from the generalized version. Therefore, it is often very difficult, especially for young neurologists, to form a clinical diagnosis. The difficulty lies in defining the modern terminology of posterior circulation stroke. Summarizing the above, we would like to highlight that in the case of PCS in different parts of the brain stem or cerebellum, it is preferable not to use the diagnosis "stroke in the vertebrobasilar territory", as it only partially reveals the nature of stroke, including the presence of clinical neurological symptoms and mechanism of their occurrence. In case of medullary, pontine, mesencephalic, cerebellar, or thalamic stroke it is advisable to use a terminological formulation of the diagnosis that reflects the vascular area (proximal, medial, distal), clinical variant of infarction, anatomical, and topographic analysis.

References

1. Rajsic S., Gothe H., Borba H.H. et al. Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care. Eur. J. Health Econ. 2018. doi: 10.1007/s10198-018-0984-0.

2. Slabkiy G.O., Prokopiv M.M. Epidemiolohiya tserebrovaskulyarnykh khvorob sered zhyteliv mista Kyyeva [Epidemiology of cerebrovascular diseases among Kyiv residents]. Visnyk sotsial'noyi hihiyeny ta orhanizatsiyi okhorony zdorov'ya Ukrayiny. 2019. 4(82). 10-15 (in Ukrainian).

3. Prokopiv M.M., Slabkiy G.O. Metodychni pidkhody do stvorennya suchasnoyi systemy nadannya medychnoyi dopomohy khvorym na tserebrovasklyarni zakhvoryuvannya v mehapolisi [Methodical approaches to the creation of a modern system of medical care for patients with cerebrovascular diseases in the metropolis]. Ukrayina. Zdorov'ya natsiyi. 2019. 3(56). 16-19 (in Ukrainian).

4. Prokopiv M.M. Rezul'taty doslidzhennya yakosti medychnoyi dopomohy patsiyentam z tserebral'nymy insul'tamy [The results of a study of the quality of care for patients with cerebral stroke]. Economics and Health Law. 2020. 12. 11-14 (in Ukrainian).

5. Prokopiv M.M., Fartushna O.Y. Clinical syndromes of the thalamic stroke in the classical vascular territories: a prospective hospital-based cohort study. Wiadomości Lekarskie. 2020. 73(3). 489-493. doi: 10.36740/WLek202003115.

6. Vinychuk S.M., Fartushna O.Y. Osvitni prohramy profilaktyky tranzytornykh ishemichnykh atak ta/chy insul'tu [Educational programs for the prevention of transient ischemic attacks and/or stroke]. Ukrainian Medical Journal. 2014. 5. 49-51. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2014_5_15 (in Ukrainian).

7. Vinychuk S.M., Fartushna O.Y. Rannya reabilitatsiya pislya hostrykh ishemichnykh porushen' mozkovoho krovoobihu [Early rehabilitation after acute ischemic cerebrovascular events]. International Neurological Journal. 2016. 8(86). 34-39 (in Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0713.8.86.2016.90909.

8. Fartushna O.Y., Vinychuk S.M. Vyyavlennya ta usunennya vaskulyarnykh chynnykiv ryzyku — vazhlyvyy napryamok pervynnoyi profilaktyky tranzytornykh ishemichnykh atak ta/chy insul'tu [Detection and removal of vascular risk factors as important area of primary prevention of transient ischemic attack]. Ukrainian Medical Journal. 2015. 1(105). 23-27. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2015_1_8 (in Ukrainian).

9. Fartushna O.Ye., Vinychuk S.M. Modyfikatsiya povedinkovykh chynnykiv ryzyku yak skladova pervynnoyi profilaktyky tranzytornykh ishemichnykh atak ta/chy insul'tu [Behavioral risk factors modification as a component of primary prevention of transient ischemic attack and/or stroke]. Ukrainian Medical Journal. 2014. 6(104). 42-44. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2014_6_13 (in Ukrainian).

10. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017. 390(10100). 1151-1210.

11. Yevtushenko S.K. Geterogennyi ishemicheskiy insult u detei [Heterogenous ischemic stroke in children]. International Neurological Journal. 2011. 370. 92-100 (in Russian).

12. Yevtushenko S.K., Filimonov D.A., Simonyan V.A. et al. Osnovnyye i novyye faktory riska, sposobstvuyushchiye razvitiyu ishemicheskikh insul'tov u lits molodogo vozrasta [The main and new risk factors that contribute to the development of ischemic strokes in young adults]. International Neurological Journal. 2013. 6(60). 92-100.

13. Slabkiy G.O., Prokopiv M.M. Rezul'taty vyvchennya faktoriv ryzyku rozvytku tserebrovaskulyarnykh khvorob u zhinok mista Kyyeva [The results of the study of risk factors for the development of cerebrovascular diseases in women of Kyiv]. Zdorov'e zhenshchyny. 2020. 5–6(151–152). 54-57 (in Ukrainian).

14. Slabkiy G.O., Prokopiv MM. Do pytannya zabezpechennya osib iz tserebrovaskulyarnymy khvorobamy kompleksnoyu medychnoyu dopomohoyu na rivni pervynnoyi medyko-sanitarnoyi dopomohy (za danymy sotsiolohichnoho doslidzhennya) [On the issue of providing people with cerebrovascular diseases with comprehensive medical care at the level of primary health care (according to a sociological study)]. Semeynaya medytsyna. 2020. 3(89). 57-60 (in Ukrainian).

15. Prokopiv M.M. Otsinka likaryamy-nevrolohamy statsionarnoyi medychnoyi dopomohy pry tserebral'nykh insul'takh (za rezul'tatamy sotsiolohichnoho doslidzhennya) [Evaluation by neurologists of inpatient care for cerebral strokes (according to the results of a sociological study)]. Ukrayina. Zdorov'ya natsiyi. 2020. 3(60). 21-29 (in Ukrainian).

16. Prokopiv M.M. Kharakterystyka optymizovanoyi systemy nadannya medychnoyi dopomohy khvorym na tserebrovaskulyarni khvoroby na rivni mehapolisu — m. Kyyeva [Characteristics of the optimized system of medical care for patients with cerebrovascular

diseases at the level of the metropolis — Kyiv]. Ukrayina. Zdorov'ya natsiyi. 2020. 3–1(61). 18-22 (in Ukrainian).

17. Prokopiv M.M. Analiz roboty nevrolohichnoyi sluzhby dorosloyi merezhi m. Kyyeva za 2016 rik [Analysis of the work of the neurological service of the adult network of Kyiv for 2016]. International Neurological Journal. 2017. 1. 82-86 (in Ukrainian).

18. Vinychuk S.M., Fartushna O.Ye. Cerebrospinal and commissural diaschisis in acute stroke patients: case analysis. International Neurological Journal. 2018. 5(99). 20-25. doi: 10.22141/2224-0713.5.99.2018.142959.

19. Vinychuk S.M., Fartushna O.Y. Prohnozuvannya ryzyku rozvytku povtornoho insul'tu pislya perenesenoyi tranzytornoyi ishemichnoyi ataky u patsiyentiv z oseredkom infarktu za danymy MRT ta bez takoho [Prediction of the risk of recurrent stroke after a transient ischemic attack in patients with and without a brain lesion according to MRI]. Ukrainian Medical Journal. 2009. 5 (73). 53-57 (in Ukrainian).

20. Vinychuk S.M., Fartushna O.Y. Dyferentsiyovane likuvannya tranzytornykh ishemichnykh atak — efektyvnyy sposib profilaktyky povtornykh hostrykh tserebral'nykh podiy [Differentiated treatment of transient ischemic attacks — an effective way to prevent recurrent acute cerebral events]. International Neurological Journal. 2014. 6. 87-92. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2014_6_15 (in Ukrainian).

21. Fartushna O.Ye., Vinychuk S.M. Tranzytorni ishemichni ataky [Transient ischemic attacks]. Kyiv: PH "Avitsena", 2014. 216 p. (in Ukrainian).

22. Fartushna O.Ye., Vinychuk S.M. Epidemiolohiya tranzytornykh ishemichnykh atak u strukturi hostrykh porushen' mozkovoho krovoobihu v Ukrayini ta inshykh krayinakh [Epidemiology of transient ischemic attacks in the structure of acute cerebrovascular disorders in Ukraine and in other countries]. International Neurological Journal. 2017. 5(91). 105-111 (in Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0713.5.91.2017.110863.

23. Fartushna O.Y. Patohenetychni pidtypy tranzytornykh ishemichnykh atak: osoblyvosti nevrolohichnoyi kliniky, hemodynamiky ta likuvannya [Pathogenetic subtypes of transient ischemic attacks: features of neurological clinic, hemodynamics, and treatment]. Ph.D. Thesis: 14.01.15/Fartushna Olena Yevhenivna. Bogomolets National Medical University. Kyiv, 2012. 217 p. (in Ukrainian).

24. Vinychuk S.M., Prokopiv M.M. Gostryj ishemichnyj insul't [Acute ischemic stroke]. Kyiv: Naukova dumka, 2006. 286 p. (in Ukrainian).

25. Prokopiv M.M., Vinychuk S.M. Vertebrobazylyarni insul'ty [Vertebrobasilar strokes]. Kyiv: PH "Avitsena", 2021. 240 p. (in Ukrainian).

26. Vinychuk S.M., Prokopiv M.M., Trepet L.M. et al. Thalamic stroke outcomes: a prospective hospital-based cohort study. International Neurological Journal. 2019. 8(110). 23-27. doi: 10.22141/2224-0713.8.110.2019.187888.

27. Prokopiv M.M. Yakist' zhyttya meshkantsiv mehapolisu, shcho perenesly tserebral'nyy insul't [The quality of life of metropolitan residents who have suffered a cerebral stroke]. Ukrayina. Zdorov'ya natsiyi. 2020. 1(58). 43-46 (in Ukrainian).

28. Vinychuk S.M., Prokopiv M.M., Trepet L.M. et al. Clinical syndromes of thalamic stroke in the central vascular territory: a prospective hospital-based cohort study. International Neurological Journal. 2020. 5(16). 23-27. doi: 10.22141/2224-0713.16.5.2020.209245.

29. Vinychuk S.M., Prokopiv M.M., Trepet L.M. et al. Clinical syndromes of thalamic strokes in posterolateral vascular territory: a prospective hospital-based cohort study. International Neurological Journal. 2020. 4(16). 8-12. doi: 10.22141/2224-0713.16.4.2020.207344.

30. Vinychuk S.M., Prokopiv M.M., Trepet L.M. et al. Clinical syndromes of a thalamic stroke in the lower lateral vascular territory: a prospective hospital-based cohort study. International Neurological Journal. 2020. 3(16). 1-6. doi: 10.22141/2224-0713.16.3.2020.203443.

31. Vinychuk S.M., Prokopiv M.M., Trepet L.M. et al. Clinical vascular syndromes of thalamic strokes in anterior and paramedian vascular territories: a prospective hospital-based cohort study. International Neurological Journal. 2020. 2(16). 7-12. doi: 10.22141/2224-0713.16.2.2020.200957.

32. Vinychuk S.M., Fartushna O.Ye. Case analysis of crossed pontine-cerebellar diaschisis in acute stroke patients. International Neurological Journal. 2018. 8(102). 20-24. doi: 10.22141/2224-0713.8.102.2018.153537.

33. Vinychuk S.M., Fartushna O.Ye. Case analysis of crossed cerebellar hemispheric diaschisis in acute stroke patients. International Neurological Journal. 2018. 7(101). 12-16. doi: 10.22141/2224-0713.7.101.2018.149660.

34. Fartushna O.Ye., Prokopiv M.M. Aktual'nist' problemy tserebrovaskulyarnykh zakhvoryuvan', tranzytornykh ishemichnykh atak ta vdoskonalennya yikh diahnostyky v systemi okhorony zdorov'ya v Ukrayini [Actuality of the problem of cerebrovascular diseases, transient ischemic attacks, and improvement of their diagnostics in the health care system in Ukraine]. Problemy viys'kovoyi okhorony pratsi: Zb. nauk. prats' Ukrayins'koyi viys'kovo-medychnoyi akademiyi [Problems in military health care. Collection of Science of the Ukrainian Military Medical Academy]. Kyiv: UMMA, 2007. 19. 335-342 (in Ukrainian).

35. Caplan L.R. Posterior circulation ischemia: then, now, and tomorrow. The Thomas Willis lecture. Stroke. 2000. 31. 2011-2023.

36. Millikan C.H., Siekert R.G., Shick R. Studies in cerebrovascular disease, III: the use of anticoagulant drags in the treatment of insufficiency or thrombosis within the basilar arterial system. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 1955. 30. 111-126.

37. Denny-Brown D. The treatment of recurrent cerebrovascular symptoms and the question of "vasospasm". Med. Clin. North Am. 1951. 35. 1457-1474.

38. Wallenberg A. Acute bulbar affection (Embolic der Art cerebellar. Post. Inf. Sinistr.). Arch. Psychiat. Nerventer. 1895. 23(6). 504-540.

39. Davison C., Goodhart C.P., Savitsky N. The syndrome of the superior cerebellar artery and its branches. Arch. Neurol. Psychiatr. 1935. 33. 1143-1152.

40. Amarenco P., Hauco J. J. Cerebellar infarction in the territory of the anterior and inferior cerebellar artery. Brain. 1990. 113. 139-155.

41. Caplan L.R. "Top of the basilar" syndrome. Neurology. 1980. 30. 72-79.

42. Teasell R., Foley N., Doherty T.J., Finestone H. Clinical characteristics of patients with brainstem strokes admitted to a rehabilitation unit Arch. Phys. Med. Rehabil. 2002. 83. 1013-1016.

43. Виничук С.М., Ялынская Т.А., Виничук И.С. Инфаркты в вертебробазилярном бассейне: клиника и диагностика. Международный неврологический журнал. 2005. 3. 13-21.

44. Nadeau S., Jordan G., Mishra S. Clinical presentation as a guide to early prognosis in vertebrobasilar stroke. Stroke. 1992. 23. 165-170.

45. Sinha K.K. Brain stem infarction: clinical clues to localise them. Indian Academy of Clinical Medicine. 2000. 1(3). 213-221.

46. Kane I., Hand P.J., Rivers S. et al. A practical assessment of magnetic resonance diffusion-perfusion mismatch in acute stroke: observer variation and outcome. Neurology. 2009. 256(11). 1832-1838.

47. Hommel M., Besson G. Brainstem and cerebellar infarctions. In: Ginsberg M., Bogousslavsky J., eds. Cerebrovascular disease: pathophysiology, diagnosis and management. Malden (MA): Blackwell Sci., 1998. 2. 1057-1074.

48. Marx J.J., Thomke F. Classical crossed brain stem syndromes: myth or reality? Neurology. 2009. 256(6). 898-903.

49. Silverman I.E., Liu G.T., Volpe N.J., Galetta S.L. The crossed paralyses. The original brain-stem syndromes of Millard-Gubler, Foville, Weber, and Raymond-Cestan. Arch. Neurol. 1995. 52. 635-638.

50. Krasnianski M., Muller T., Stock K., Zierz S. Between Wallenberg syndrome and hemimedullary lesion. J. Neurol. 2006. 253. 1442-1446.

51. Curier R.D. Syndromes of medulla oblongata. Handb. Clin. Neurol. 1969. 2. 217-237.

52. Loeb C. Clinical syndromes due to ischemia in the distribution of the vertebrobasilar arterial system. Cerebral Circulation and Stroke. Ed. Zulch. 1971. 57-66.

53. Fog M., Hein-Serensen O. Mesencephalic syndromes. Handb. Clin. Neurol. 1969. 2. 272-285.

54. Fisher C.M. Clinical syndromes in cerebral arterial occlusion. Pathogenetic treatment of cerebrovascular disease. Springfield, 1961. 151-177.

55. Gillilan L. The correlation of the blood supply to the human brain stem with clinical brainstem lesions. J. Neuropath. Exp. Neurol. 1964. 23(2). 78-107.

56. Guirand B., David J. La circulation vertebra-basilairo et ses syndromes. Reu. Med. 1973. 14(43). 2861-2864.

Received 05.07.2021
Revised 21.07.2021
Accepted 02.08.2021

Information about authors
Maria M. Prokopiv, Chief Neurologist of Kyiv, PhD, Associate Professor at the Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0001-5467-3946.
Olena Ye. Fartushna, MD, M.Med.D, PhD, Clinical Neurologist, Senior Lecturer at the Department of Aviation, Marine Medicine and Psychophysiology, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: olena.y.fartushna@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-4641-0836.

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.
Information about funding. There was no any role of the funding source.
Authors' contributions: Maria M. Prokopiv — study concept and design, data acquisition, interpretation of data, literature search and overview, drafting the article, critical revision of the manuscript for important intellectual content; Olena Ye. Fartushna — article concept and design, data acquisition, interpretation of the data, literature search and overview, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Прокопів М.М.[1], Фартушна О.Є.[2]
[1]Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
[2]Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Класифікація вертебробазилярних інсультів: огляд термінології та історії

Резюме. ***Актуальність.*** Про історію класифікації вертебробазилярного інсульту відомо небагато. Однак і це допомагає в розробці стратегій вторинної профілактики та лікування. Ми прагнули надати огляд термінології та історії класифікації інсульту вертебробазилярного басейну. ***Матеріали та методи.*** Було проведено комплексний електронний пошук літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MEDLINE, ScieLo, PubMed, the Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, RINC, а також у базах даних державних наукових бібліотек України, Європейського Союзу, Великобританії та США за період 1900–2021 рр. з метою знайти статті та книги, в яких обговорювалася термінологія і історія класифікації вертебробазилярного інсульту. ***Результати.*** Подано огляд термінології і два підходи до класифікації інсульту вертебробазилярного басейну. ***Висновки.*** Ми надали всебічний огляд термінології та історії класифікації вертебробазилярного інсульту.

Ключові слова: вертебробазилярний інсульт; класифікація; історія; огляд

INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
/ORIGINAL RESEARCHES/

УДК 612.017.1:616-008]:577.164.17:577.121 *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.5.2021.238518*

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

Ефективність ритуксимабу при розладах спектра аутизму, асоційованих із генетичним дефіцитом фолатного циклу, з ознаками антинейронального автоімунітету

Резюме. ***Актуальність.*** *Одним із ключових досягнень у дитячій психіатрії є з'ясування асоціації генетичного дефіциту фолатного циклу (ГДФЦ) із розладами аутистичного спектра (РАС), докази якої ґрунтуються на результатах щонайменше 5 метааналізів рандомізованих контрольованих клінічних досліджень. Показано, що в таких випадках антинейрональна автоімунна реакція є важливим механізмом формування енцефалопатії.* ***Мета дослідження:*** *вивчити ефективність застосування ритуксимабу в дітей із РАС, асоційованими з ГДФЦ, у яких відзначаються серологічні ознаки антинейронального автоімунітету для розширення сучасного арсеналу нейропротекторної терапії при імуноопосередкованій енцефалопатії в таких випадках.* ***Матеріали та методи.*** *Проаналізовані медичні дані 138 дітей віком від 3 до 8 років із ГДФЦ, у яких відзначалися РАС (97 хлопчиків і 41 дівчинка). Батьки 62 із 81 пацієнта з ознаками антинейронального автоімунітету погодилися на імунотерапію ритуксимабом у дозі 375 мг/м^2 поверхні тіла в місяць протягом 3–9 місяців (досліджувана група). Родичі інших 19 пацієнтів із подібним розподілом за характером антинейрональних автоантитіл відмовилися від лікування (контрольна група). Динаміку психічного стану дітей протягом імунотерапії оцінювали за шкалою ABC. Для статистичного аналізу розраховували параметричний Т-критерій Стьюдента з показником довірчої ймовірності p та непараметричний критерій — число знаків Z за Ю.В. Урбахом, а також показник відношення шансів та 95% довірчий інтервал.* ***Результати.*** *Лікування ритуксимабом призвело до прогресивного зниження сироваткової концентрації антинейрональних автоантитіл у пацієнтів із РАС, асоційованими з ГДФЦ, із вираженішим ефектом у разі продукції автоантитіл до калієвих каналів нейронів порівняно з автоантитілами до GADA з повним усуненням всіх видів автоантитіл із сироватки крові пацієнтів після 9-місячного курсу імунотерапії щонайменше в 92 % випадків. Феномен ритуксимабіндукованого усунення сироваткових антинейрональних автоантитіл асоційований з ефектом нейропротекції, що підтверджувалося нормалізацією раніше підвищених концентрацій лабораторних біомаркерів церебрального пошкодження NSE (OR = 17,875; 95% CI = 4,738–67,436 при Ат до GADA; 41,800; 7,257–240,778 при Ат до калієвих каналів) і білка S-100 (9,750; 2,707–35,113 і 18,333; 3,462–97,083 відповідно) у сироватці крові. Паралельно відзначалося прогресивне покращення з боку всіх показників оцінки психічного статусу дітей із РАС за шкалою ABC із латентним періодом близько 2 місяців ($p < 0,05$: $Z < Z_{0,05}$).* ***Висновки.*** *Імунотерапія ритуксимабом шляхом усунення серологічних ознак антинейронального автоімунітету реалізує ефект нейропротекції, зменшуючи тяжкість всіх основних клінічних ознак РАС у дітей із ГДФЦ.*

Ключові слова: *гіперактивність; гіперзбудливість; нейронспецифічна енолаза; калієві канали нейронів; глутамінокисла декарбоксилаза; автоімунний енцефаліт*

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Мальцев Дмитро Валерійович, Інститут експериментальної і клінічної медицини, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: dmaltsev@ukr.net
For correspondence: Dmytro Maltsev, Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, Ukraine; e-mail: dmaltsev@ukr.net
Full list of author information is available at the end of the article.

Вступ

За рахунок відкриттів у генетиці, молекулярній біології та імунології, які відбулися протягом останніх десятиріч, значною мірою змінилися погляди на етіологію та патогенез розладів аутистичного спектра (РАС) у дітей. Одним із ключових досягнень у даному напрямку є з'ясування асоціації генетичного дефіциту фолатного циклу (ГДФЦ) із РАС, докази якої ґрунтуються на результатах щонайменше 5 метааналізів рандомізованих контрольованих клінічних досліджень та низки додаткових контрольованих випробувань, дані яких поки що належним чином не узагальнені [14, 21, 27–29]. Установлено, що ГДФЦ призводить до патологічних біохімічних змін в організмі дитини, які зумовлюють розвиток енцефалопатії з клінічною картиною РАС за рахунок прямого (метаболічного) та непрямого (імуноопосередкованого) механізмів, причому імунозалежним шляхам церебрального пошкодження зараз надають провідну роль в патогенезі даного психічного розладу. Серед індукованих ГДФЦ порушень обміну речовин в організмі дитини виділяють гіпергомоцистеїнемію, дефіцит низки вітамінів, ознаки мітохондріальної дисфункції, порушення синтезу нуклеотидів та процесів метилювання ДНК, білків і ліпідів [12, 31, 32]. Дані патологічні біохімічні зміни зумовлюють розвиток персистуючого оксидативного стресу, доказом якого є результати двох систематичних оглядів та метааналізів рандомізованих контрольованих клінічних досліджень із даної проблеми [6, 9]. Результатом таких порушень є феномени нейро- та імунотоксичності, що лежать в основі зазначених вище прямих та непрямих механізмів нейронального пошкодження в дітей із РАС. Якщо говорити про імунотоксичність, то зараз встановлено, що при ГДФЦ відзначається порушений розвиток імунної системи дитини з формуванням імунної дисфункції та дизрегуляції, які, зі свого боку, зумовлюють феномен, що отримав назву порушеного нейроімунного інтерфейсу [19, 25]. Сьогодні відомо щонайменше 3 незалежні імуноопосередковані механізми ураження центральної нервової системи (ЦНС) при ГДФЦ, зумовлені персистуючою імунною дисфункцією, що роблять суттєвий внесок у формування енцефалопатії з клінічною картиною РАС. Йдеться про розвиток нейротропних опортуністичних та умовно-патогенних інфекцій [23], автоімунних реакцій до нейронів та мієліну півкуль великого мозку [5, 10], системного та пов'язаного з цим інтрацеребрального асептичного запалення, зумовленого імунною дизрегуляцією [18, 30]. Пригнічення або усунення імунозалежних механізмів пошкодження ЦНС є перспективною стратегією лікування РАС у дітей із ГДФЦ. Зокрема, вважають, що супресія автоімунітету та нейронів та мієліну може суттєво покращити психічні функції хворих дітей. У даному напрямку вже проведено низку клінічних досліджень. Зокрема, у повідомленнях про клінічні випадки і результатах невеликих випробувань показана користь від застосування глюкокортикостероїдів та деяких інших протизапальних агентів у дітей із РАС, механізм дії яких вбачають саме в реалізації протизапальної дії та пригніченні антимозкового автоімунітету [17]. Проведено щонайменше 10 клінічних досліджень із випробування імуномодулюючого агента в/в нормального імуноглобуліну людини при РАС, що, як вважають, покращує психічні функції пацієнтів завдяки пригніченню інтрацеребрального запалення та автоімунних реакцій проти мозкових автоантигенів [1, 3, 4, 7, 8, 12, 13, 16, 20, 24, 26]. Нещодавно інфліксимаб, препарат моноклональних антитіл проти молекули фактора некрозу пухлини альфа, продемонстрував ефективність щодо пригнічення проявів гіперактивності та гіперзбудливості в дітей із РАС, асоційованими з ГДФЦ, у контрольованому клінічному дослідженні [2].

Перспектива розробки нових, більш ефективних і безпечних методів лікування імуноопосередкованої енцефалопатії в дітей із РАС є важливим завданням сучасної нейроімунології. З урахуванням того, що автоімунні реакції до автоантигенів ЦНС при РАС, як вважають, реалізуються переважно за рахунок автоантитіл, а не клітинної автоімунної реакції, перспективним для застосування в таких дітей вважається препарат моноклональних антитіл до молекули CD20 В-лімфоцитів ритуксимаб, що вже пройшов низку успішних випробувань при автоімунних хворобах з аналогічним механізмом розвитку [22]. Теоретично за рахунок індукції В-клітинної деплеції ритуксимаб може суттєво пригнітити або навіть усунути продукцію автоантитіл до мозкових автоантигенів у дітей із РАС, справляючи нейропротекторний ефект і покращуючи тим самим психічний статус пацієнтів. Необхідне проведення спеціального клінічного дослідження з апробації ритуксимабу в дітей із РАС, асоційованими із ГДФЦ, з ознаками антимозкового гуморального автоімунітету.

Мета дослідження: вивчити ефективність застосування ритуксимабу в дітей із РАС, асоційованими з ГДФЦ, у яких відзначаються серологічні ознаки антинейронального автоімунітету, для розширення сучасного арсеналу нейропротекторної терапії при імуноопосередкованій енцефалопатії в таких випадках.

Матеріали та методи

Проаналізовані медичні дані 138 дітей віком від 3 до 8 років із ГДФЦ, у яких відзначалися клінічні прояви РАС (97 хлопчиків і 41 дівчинка). Усі вони були пацієнтами спеціалізованої нейроімунологічної клініки Vivere (реєстраційне досьє від 22.12.2018 № 10/2212-М). Отримання даних для дослідження та обробка матеріалу проводилися згідно з договором № 150221 від 15.02.2021 р. та висновком комісії біоетичної експертизи (протокол № 140 від 21.12.2020 р. НМУ імені О.О. Богомольця). Діагноз розладів спектра аутизму був установлений дитячими психіатрами за критеріями DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) та ICD-10 (The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems). Патогенні поліморфні варіанти генів ензимів фолатного циклу визначали методом полімеразної ланцюгової реакції на підставі виявлення заміни нуклеотидів MTHFR C677T у моноформі (27 пацієнтів), а також у поєднанні з ін-

Рисунок 1. МР-картина білатерального автоімунного лімбічного енцефаліту з асиметричним ураженням гіпокампів та острівців, асоційованого з продукцією автоантитіл до калієвих каналів нейронів, у дитини з РАС, асоційованими з ГДФЦ (режим FLAIR, коронарна проєкція; власне спостереження)

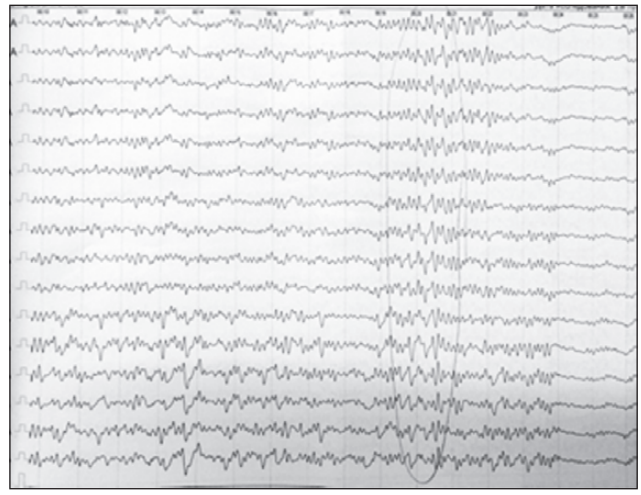


Рисунок 2. ЕЕГ-картина епілептиформної біоелектричної активності, асоційованої з індукованим автоантитілами до GADA скроневим медіанним склерозом, у дитини з РАС, пов'язаними з ГДФЦ (патологічні хвилі обведено; власне спостереження)

шими замінами нуклеотидів — MTHFR A1298C, MTRR A66G і/або MTR A2756G (111 осіб).

Оцінювали результати серологічних досліджень сироватки крові на предмет виявлення специфічних антинейрональних автоантитіл, які валідовані як маркери автоімунних лімбічних енцефалітів у дітей і дорослих, а саме автоантитіл до глутамінокислої декарбоксилази (GADA), калієвих каналів нейронів, амфіфізину, NMDA-рецепторів нейронів, GABA, CV2, Yo, Ro, Hu, AMPAR 1 і 2. Позитивні результати таких лабораторних досліджень виявлені у 81 пацієнта.

Дані результати поєднувалися з ознаками гіперінтенсивності МР-сигналу від структур мезолімбічної системи скроневих часток півкуль великого мозку в режимах T2 і FLAIR при проведенні МР-нейровізуалізації (рис. 1), а також з ЕЕГ-картиною скроневої медіанної епілепсії при здійсненні нейрофункціональних досліджень (рис. 2). Оскільки в даних осіб мали місце ознаки автоімунного лімбічного енцефаліту, з яким можна було пов'язати наявні клінічні нейропсихіатричні розлади, їм було запропоновано лікування ритуксимабом згідно з даними останнього систематичного огляду з проблеми терапії зазначених автоімунних уражень ЦНС [22].

Батьки 62 із 81 пацієнта з РАС з ознаками антинейронального автоімунітету погодилися на запропоновану імунотерапію. Їх діти становили досліджувану групу (ДГ). Автоантитіла до GADA мали місце серед пацієнтів ДГ у 30 осіб (48 %), до калієвих каналів нейронів — у 24 осіб (39 % випадків). Також зрідка зустрічалися автоантитіла до амфіфізину (3 особи — 5 %), NMDA-рецепторів нейронів (3 особи — 5 %) та молекули CV2 (2 особи — 3 % випадків) (рис. 3). Родичі інших 19 пацієнтів із подібним розподілом за характером антинейрональних автоантитіл відмовилися від такого лікування (контрольна група, КГ).

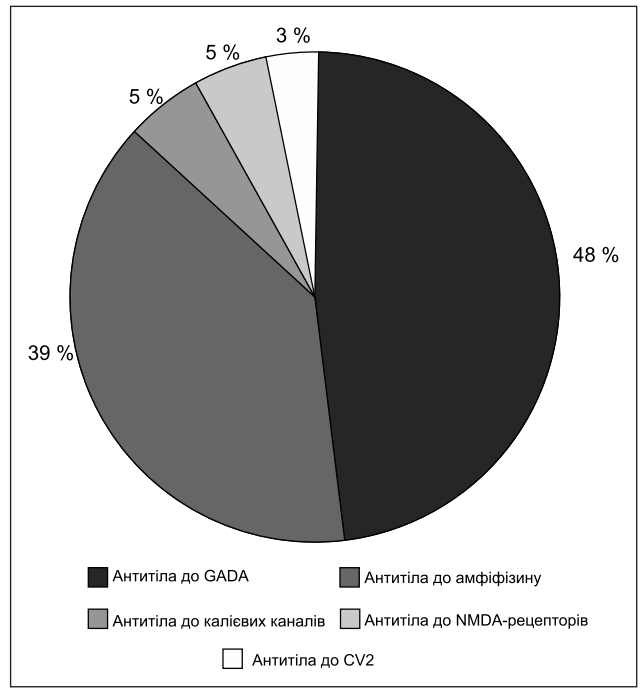


Рисунок 3. Структура ДГ (n = 62) за типом сироваткових автоантитіл до автоантигенів нейронів ЦНС

Оскільки сироваткові концентрації різних антинейрональних автоантитіл вимірювалися в різних одиницях, для проведення узагальненого аналізу даних використовували спеціальну бальну оцінку. Перевищення сироваткової концентрації певного автоантитіла до

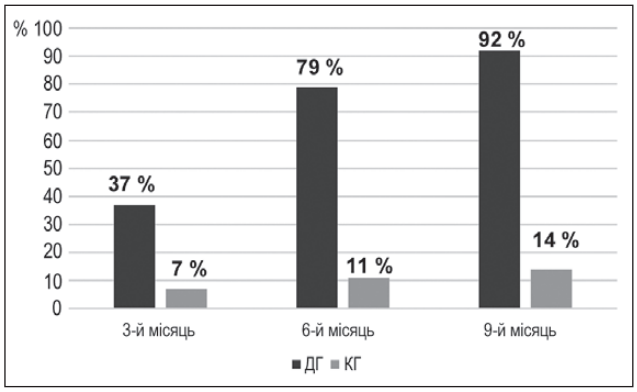


Рисунок 4. Порівняння питомої ваги випадків усунення сироваткових антинейрональних автоантитіл у пацієнтів ДГ (n = 62) і КГ (n = 19) протягом курсу імунотерапії ритуксимабом

20 % від верхньої межі референтних величин оцінювали як 1 бал, від 21 до 40 % — 2 бали, від 41 до 60 % — 3 бали, від 61 до 80 % — 4 бали, а більше 81 % — 5 балів. Оскільки автоантитіла до GADA і калієвих каналів нейронів зустрічалися в багатьох пацієнтів, провели окремий аналіз даних за даними показниками, що не вдалося здійснити щодо автоантитіл до NMDA-рецепторів нейронів, амфіфізину та CV2 через малу кількість випадків їх ідентифікації серед обстежених пацієнтів.

Ритуксимаб, препарат моноклональних антитіл до молекули CD20 В-лімфоцитів, вводили в/в краплинно в дозі 375 мг/м^2 поверхні тіла дитини з частотою 1 раз на 1 місяць під контролем результатів визначення сироваткових концентрацій автоантитіл до автоантигенів нейронів мезолімбічної системи головного мозку до моменту зникнення таких автоантитіл із сироватки крові дитини. Усього проводили від 3 до 9 курсів імунотерапії ритуксимабом у дітей ДГ.

Оцінювали динаміку клінічних симптомів РАС згідно зі спеціалізованою шкалою Aberrant Behavior Checklist (ABC) у дітей ДГ і КГ для того, щоб визначити, наскільки зменшення сироваткової концентрації антинейрональних автоантитіл впливає на показники клінічного статусу пацієнтів.

Статистичну обробку матеріалу проводили шляхом порівняльного і структурного аналізів. Для визначення вірогідності відмінностей між досліджуваними показниками в групах спостереження використовували параметричний Т-критерій Стьюдента з показником довірчої ймовірності *p* та непараметричний критерій — число знаків Z за Ю.В. Урбахом Для дослідження асоціації динаміки сироваткових концентрацій антинейрональних автоантитіл та індикаторів церебрального пошкодження в дітей із РАС проводили розрахунок показника відношення шансів (OR) та 95% довірчого інтервалу (95% CI).

Для проведення статистичних розрахунків користувалися програмою Microsoft Excel.

Дослідження виконувалося як фрагмент науково-дослідної роботи на замовлення МОЗ України (№ держреєстрації 0121U107940).

Результати та їх обговорення

Дані структурного аналізу результатів застосування апробованої імунотерапії серед пацієнтів груп спостереження вказують, що нормалізація раніше підвищеної сироваткової концентрації антинейрональних автоантитіл у дітей ДГ після 3-місячного курсу імунотерапії ритуксимабом відзначалася в 37 % випадків, після 6-місячного — у 79 % випадків, а після 9-місячного — у 92 % випадків, тоді як у КГ аналогічні показники відповідали 7, 11 і 14 % випадків, що становило вірогідну відмінність від ДГ ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$) (рис. 4). Середній курс імунотерапії ритуксимабом у ДГ становив 4,91 ± 0,65 місяця.

Хоча відзначалася невелика питома вага спонтанних нормалізацій сироваткових концентрацій антинейрональних автоантитіл у КГ, імунотерапія ритуксимабом асоціювалася з 5-кратним збільшенням кількості випадків отримання нормального рівня сироваткової концентрації зазначених автоантитіл вже після 3 місяців імунотерапії, 11-кратним — після 6 місяців імунотерапії і більше ніж 14-кратним — після 9 місяців застосування апробованого препарату моноклональних антитіл. Отже, використання ритуксимабу було асоційоване з прогресивним збільшенням випадків негативізації раніше позитивних результатів вимірювання концентрації антинейрональних автоантитіл у сироватці крові дітей ДГ по мірі продовження курсу імунотерапії. Тільки 8 % дітей ДГ виявили стійкість до 9-місячного курсу ритуксимабу. Додатковий аналіз показав, що всі ці діти мали бальну оцінку антинейрональної автоімунної реакції до моменту початку імунотерапії на максимальному рівні (5 балів), що вказувало на велику інтенсивність автоімунної реакції. У всіх даних дітей відмічалось зниження сироваткової концентрації антинейрональних антитіл на 9-му місяці імунотерапії щонайменше на 60 %, що вказувало на парціальну, а не тотальну резистентність до проведених імунотерапевтичних втручань.

Результати дослідження щомісячної динаміки бальної оцінки інтенсивності антинейрональної автоімунної реакції вказують, що протягом всього курсу ритуксимабу відзначалося прогресивне зменшення сироваткової концентрації антинейрональних автоантитіл у дітей ДГ. Так, середній бал оцінки антинейрональної автоімунної реакції в ДГ до моменту початку імунотерапії становив 4,32 ± 0,27 бала, тоді як після 9-місячного курсу терапії — усього 1,31 ± 0,14 бала, що свідчило про зниження інтенсивності сукупної автоімунної реакції майже в 4 рази, хоча в КГ не відзначалося суттєвої динаміки бальної оцінки автоімунітету проти нейронів ЦНС (4,01 ± 0,26 і 4,46 ± 0,47 бала відповідно), що вказувало на вірогідну різницю між результатами груп спостереження ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$) (рис. 5).

Відзначалася затримка в серологічній відповіді на імунотерапію ритуксимабом щонайменше на 2 місяці від початку імунотерапії, що можна пояснити періодом повного розпаду передіснуючих автоантитіл до нейронів, синтезованих В-лімфоцитами до старту імунотерапевтичних втручань, який становить близько 42–46 діб.

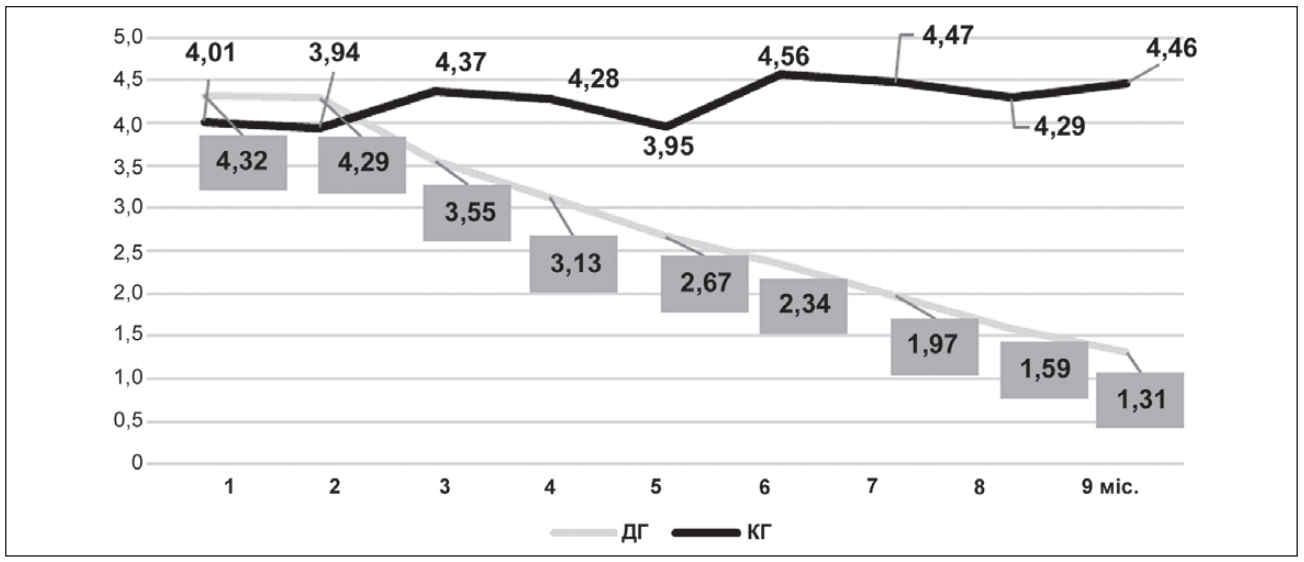


Рисунок 5. Динаміка сироваткових концентрацій антинейрональних автоантитіл у пацієнтів ДГ (n = 62) і КГ (n = 19) протягом курсу імунотерапії ритуксимабом

Дані на рис. 5 свідчать, що ритуксимаб дійсно впливає на вираженість автоімунної реакції проти нейронів ЦНС у дітей із РАС, асоційованими з ГДФЦ. Причому позитивний ефект імунотерапії розвивається швидко, вже протягом перших 3 місяців імунотерапії, послідовно наростає в міру продовження курсу імунотерапії і призводить до усунення ознак автоімунітету майже у всіх випадках.

Швидкість досягнення кінцевої точки — усунення антинейрональних автоантитіл із сироватки крові пацієнтів — залежить від вихідного рівня їх сироваткової концентрації, оскільки 89 % пацієнтів ДГ, у яких відзначалося зникнення серологічних ознак автоімунітету вже після перших 3 місяців імунотерапії, мали низьку вихідну бальну оцінку автоімунної реакції лише на рівні 1–2 балів, тоді як усі пацієнти з парціальною резистентністю до ритуксимабу, які пройшли всі 9 місяців апробованих імунотерапевтичних втручань без повного усунення антинейрональних автоантитіл із сироватки крові, мали високу вихідну бальну оцінку на рівні 5 балів ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$).

Додатково було проведено порівняльний аналіз ефективності застосування ритуксимабу при антинейрональному автоімунітеті, зумовленому автоантитілами до калієвих каналів нейронів та GADA, оскільки це дозволяла зробити значна кількість подібних випадків у ДГ (рис. 6). Сепаратний аналіз динаміки сироваткових концентрацій інших автоантитіл до нейронів ЦНС, що відзначалися в дітей ДГ, був унеможливлений малою кількістю відповідних спостережень.

Як показують результати рис. 6, ритуксимаб був ефективніший серед пацієнтів з автоантитілами до калієвих каналів нейронів, ніж при продукції автоантитіл до GADA, хоча загалом ефективність імунотерапії була

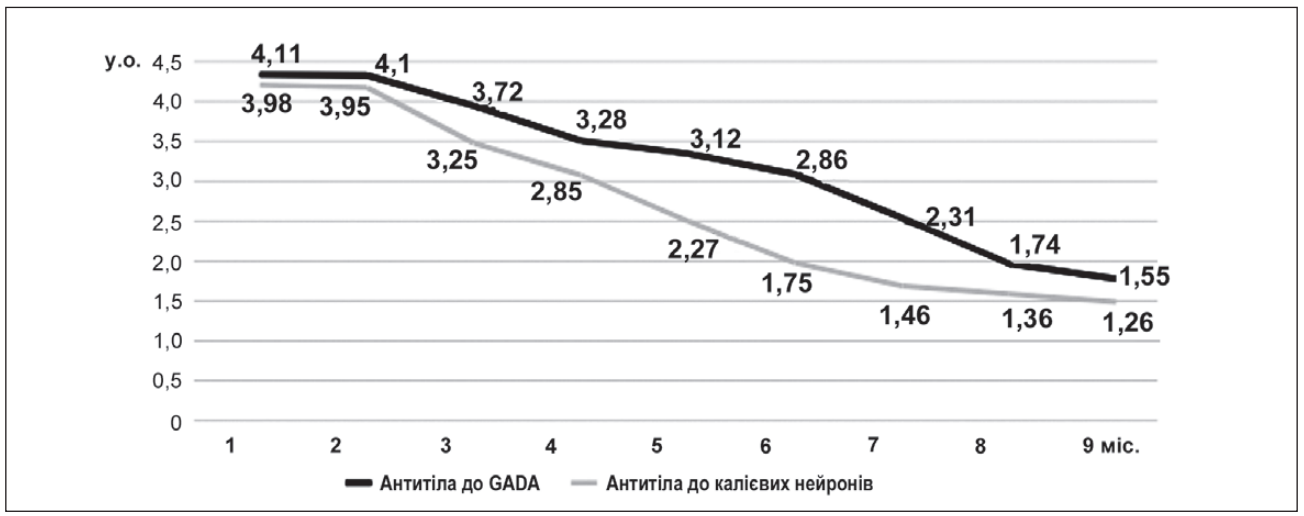


Рисунок 6. Динаміка сироваткових антинейрональних автоантитіл до GADA та калієвих каналів нейронів у пацієнтів ДГ протягом курсу імунотерапії ритуксимабом

достатньо високою в обох випадках. Дані результати узгоджуються з усталеними уявленнями, що ритуксимаб ефективніший при антинейрональному автоімунітеті, зумовленому автоантитілами до поверхневих автоантигенів, ніж автоантитілами до внутрішньоклітинних автоантигенів нейронів, оскільки в останньому випадку більшу питому вагу в патогенезі хвороби мають клітинні механізми автоімунітету, на які не діє застосовуваний препарат моноклональних антитіл.

Отже, при ідентифікації серологічних ознак антинейрального автоімунітету до GADA у дітей із РАС, асоційованими з ГДФЦ, слід очікувати тривалішого курсу імунотерапії ритуксимабом, ніж при виявленні автоантитіл до калієвих каналів нейронів. Можливо, для вирівнювання очікуваних термінів імунотерапії в обох зазначених випадках слід стартово застосовувати вищі дози ритуксимабу або поєднувати стандартну імунотерапію з глюкокортикостероїдами саме в пацієнтів з автоантитілами до GADA у сироватці крові.

Принциповим є питання, чи пов'язаний досягнутий феномен ритуксимабіндукованого усунення сироваткових антинейрональних автоантитіл з ефектом нейропротекції. Для цього вивчили асоціацію негативізації результатів серологічних тестів із нормалізацією раніше підвищених сироваткових концентрацій біомаркерів церебрального пошкодження нейроспецифічної енолази (NSE) і білка S-100 (табл. 1), релевантність яких раніше продемонстрована в спеціально спланованих контрольованих клінічних дослідженнях у дітей із РАС [15, 33].

Як видно з результатів табл. 1, зникнення сироваткових автоантитіл як до GADA, так і до калієвих каналів нейронів було асоційоване з нормалізацією раніше підвищених концентрацій обох досліджуваних лабораторних біомаркерів церебрального пошкодження, що дозволяє говорити про нейропротекторний ефект імунотерапії ритуксимабом у дітей ДГ. У підгрупі пацієнтів з автоантитілами до калієвих каналів нейронів відзначалася вираженіша асоціація динаміки серологічного показника і церебрального біомаркера порівняно з підгрупою осіб з автоантитілами до GADA, що узгоджується з результатами аналізу динаміки сироваткових концентрацій обох видів антинейрональних автоантитіл протягом курсу імунотерапії ритуксимабом у ДГ. При цьому мала місце тісніша асоціація з NSE порівняно з білком S-100, що можна пояснити тропністю виявлених антицеребральних автоантитіл у дітей ДГ. Оскільки відзначалися саме антинейрональні автоантитіла, які уражають насамперед сіру речовину головного мозку, більш інформативною виявилася саме NSE, яка характеризує пошкодження нейронів, а не білок S-100, сироваткова концентрація якого підвищується при пошкодженні білої речовини півкуль великого мозку.

Важливим було також дослідити клінічну значимість феномену ритуксимабіндукованого зникнення автоантитіл до нейронів ЦНС у дітей ДГ, оскільки досі ведуться дискусії щодо ролі антинейрального автоімунітету в патогенезі РАС у дітей. Дані динаміки бальної оцінки психічного стану дітей за шкалою ABC вказують на суттєве покращення з боку усіх досліджуваних показників у дітей, які отримували імунотерапію ритуксимабом, порівняно з пацієнтами КГ. Спостерігалися зниження вираженості клінічних проявів гіперактивності та гіперзбудливості, поліпшення зорового контакту і по-

Таблиця 1. Результати вивчення асоціації феномена негативізації результатів серологічних тестів і нормалізації сироваткових концентрацій NSE і білка S-100 (OR; 95% CI)

Показник	Антитіла до GADA	Антитіла до калієвих каналів нейронів
NSE	17,875; 4,738–67,436	41,800; 7,257–240,778
S-100	9,750; 2,707–35,113	18,333; 3,462–97,083

Таблиця 2. Показники шкали ABC у пацієнтів ДГ (n = 62) та КГ (n = 19) після завершення курсу імунотерапії ритуксимабом

№	Субшкали	ДГ (n = 62)	КГ (n = 19)
	ABC		
1	Збудливість (irritability)	6,4 ± 0,8*	14,1 ± 1,5
2	Гіперактивність (hyperactivity)	10,9 ± 1,4*	22,5 ± 2,1
3	Неадекватний очний контакт (inadequate eye contact)	4,1 ± 0,8*	8,6 ± 1,3
4	Невідповідне мовлення (inappropriate speech)	1,6 ± 0,5*	7,9 ± 1,5
	Symptom Checklist		
1	Сонливість (drowsiness)	5,7 ± 0,7*	14,2 ± 1,4
2	Знижена активність (decreased activity)	1,7 ± 0,4*	5,4 ± 0,5

Примітки: $* — p < 0,05: Z < Z_{0,05}$.

ведінки, зростання загальної бальної оцінки психічного розвитку дитини. Дані клінічні ефекти розвивалися і поглиблювалися протягом курсу імунотерапії в міру зниження сироваткових концентрацій автоантитіл до нейронів ЦНС (табл. 2).

Дані з табл. 2 вказують, що автоімунітет до нейронів ЦНС є важливим компонентом патогенезу РАС у дітей із ГДФЦ, а усунення серологічних проявів антинейронального автоімунітету за допомогою ритуксимабу асоційоване з вірогідним покращенням із боку психічного стану дітей. Отже, імунотерапія ритуксимабом модифікує психічний стан дітей із РАС, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу, рівномірно впливаючи на всі основні клінічні ознаки психічної хвороби.

Висновки

Лікування ритуксимабом призводить до прогресивного зниження сироваткової концентрації антинейрональних автоантитіл у пацієнтів із РАС, асоційованими з ГДФЦ, із вираженішим ефектом у разі продукції автоантитіл до калієвих каналів нейронів порівняно з автоантитілами до GADA, з повним усуненням всіх видів автоантитіл із сироватки крові пацієнтів після 9-місячного курсу імунотерапії щонайменше в 92 % випадків. Феномен ритуксимабіндукованого усунення сироваткових антинейрональних автоантитіл асоційований з ефектом нейропротекції, що підтверджується нормалізацією раніше підвищених концентрацій лабораторних біомаркерів церебрального пошкодження NSE і білка S-100 в сироватці крові. Найімовірніше, саме досягнутий нейропротекторний ефект зумовлює прогресивне покращення з боку основних клінічних проявів РАС у дітей із ГДФЦ протягом всього курсу імунотерапії. Отримані дані підтверджують клінічну значущість сироваткових антинейрональних автоантитіл у дітей із РАС, асоційованими з ГДФЦ, і свідчать про ефективність застосування ритуксимабу з метою нейропротекції шляхом пригнічення антимозкового автоімунітету і досягнення пов'язаного з цим покращення психічного статусу дитини в таких випадках.

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

Список літератури

1. Мальцев Д.В., Евтушенко С.К. Эффективность высокодозовой в/в иммуноглобулинотерапии у детей с расстройствами спектра аутизма, ассоциированными с генетическим дефицитом фолатного цикла. Международный неврологический журнал. 2016. № 2(80). С. 131-144.

2. Мальцев Д.В., Натрус Л.В. Эффективность инфликсимаба при расстройствах спектра аутизма, ассоциированных с генетическим дефицитом фолатного цикла. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2020. Т. 11. № 3. С. 583-594.

3. Boris M., Goldblatt A., Edelson S.M., Edelson P.A.-C. Improvement in children with autism treated with intravenous gamma globulin. J. Nutr. Environ. Medicine. 2006. Vol. 15(4). P. 1-8.

4. Bradstreet J., Singh V.K., El-Dahr J. High dose intravenous immunoglobulin improves symptoms in children with autism. The international symposium on autism. 28 Dec 1999. Atnhem, Netherlands.

5. Cabanlit M., Wills S., Goines P. et al. Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2007. Vol. 107. P. 92-103.

6. Chen L., Shi X.J., Liu H. et al. Oxidative stress marker aberrations in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of 87 studies (N = 9109). Transl. Psychiatry. 2021. Vol. 11(1). P. 15.

7. Connery K., Tippett M., Delhey L.M., Rose S. Intravenous immunoglobulin for the treatment of autoimmune encephalopathy in children with autism. Transl. Psychiatry. 2018. Vol. 8(1). P. 148.

8. DelGiudice-Asch G., Simon L., Schmeidler J. Brief report: a pilot open clinical trial of intravenous immunoglobulin in childhood autism. J. Autism Dev. Disord. 1999. Vol. 29(2). P. 157-160.

9. Frustaci A., Neri M., Cesario A. et al. Oxidative stress-related biomarkers in autism: systematic review and meta-analyses. Free Radic. Biol. Med. 2012. Vol. 52(10). P. 2128-2141.

10. Frye R.E., Sequeira J.M., Quadros E.V. et al. Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder. Mol. Psychiatry. 2013. Vol. 18(3). P. 369-381.

11. Guo B.Q., Li H.B., Ding S.B. et al. Blood homocysteine levels in children with autism spectrum disorder: An updated systematic review and meta-analysis. Psychiatry Res. 2020. Vol. 291. P. 113283.

12. Gupta S. Treatment of children with autism with intravenous immunoglobulin. J. Child Neurol. 1999. Vol. 14(3). P. 203-205.

13. Gupta S., Samra D., Agrawal S. Adaptive and Innate Immune Responses in Autism: Rationale for Therapeutic Use of Intravenous Immunoglobulin. J. Clin. Immunol. 2010. Vol. 30(1). P. 90-96.

14. Li Y., Qiu S., Shi J. et al. Association between MTHFR C677T/A1298C and susceptibility to autism spectrum disorders: a meta-analysis. BMC Pediatr. 2020. Vol. 20(1). P. 449.

15. Lv M.N., Zhang H., Shu Y. et al. The neonatal levels of TSB, NSE and CK-BB in autism spectrum disorder from Southern China. Transl. Neurosci. 2016. Vol. 7(1). P. 6-11.

16. Maltsev D.V. Efficiency of a high dose of intravenous immunoglobulin in children with autistic spectrum disorders associated with genetic deficiency of folate cycle enzymes. Journal of global pharma technology. 2019. Vol. 11(05). P. 597-609.

17. Marchezan J., Geyer E., Winkler A. et al. Immunological Dysfunction in Autism Spectrum Disorder: A Potential Target for Therapy. Neuroimmunomodulation. 2018. Vol. 25(5–6). P. 300-319.

18. Masi A., Quintana D.S., Glozier N. et al. Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. Mol. Psychiatry. 2015. Vol. 20(4). P. 440-446.

19. Mead J., Ashwood P. Evidence supporting an altered immune response in ASD. Immunol. Lett. 2015. Vol. 163(1). P. 49-55.

20. Melamed I.R., Heffron M., Testori A., Lipe K. A pilot study of high-dose intravenous immunoglobulin 5% for autism: Impact on autism spectrum and markers of neuroinflammation. Autism Res. 2018. Vol. 11(3). P. 421-433.

21. Mohammad N.S., Shruti P.S., Bharathi V. et al. Clinical utility of folate pathway genetic polymorphisms in the diagnosis of autism spectrum disorders. Psychiatr. Genet. 2016. Vol. 26(6). P. 281-286.

22. Nepal G., Shing K.Y., Yadav J.K. et al. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune encephalitis: A meta-analysis. Acta Neurol. Scand. 2020. Vol. 142(5). P. 449-459.

23. Nicolson G.L., Gan R., Nicolson N.L., Haier J. Evidence for Mycoplasma ssp., Chlamydia pneunomiae, and human herpes virus-6 coinfections in the blood of patients with autistic spectrum disorders. J. Neurosci Res. 2007. Vol. 85(5). P. 1143-1148.

24. Niederhofer H., Staffen W., Mair A. Immunoglobulins as an alternative strategy of psychopharmacological treatment of children with autistic disorder. Neuropsychopharmacology. 2003. Vol. 28(5). P. 1014-1015.

25. Noriega D.B., Savelkoul H.F. Immune dysregulation in autism spectrum disorder. Eur. J. Pediatr. 2014. Vol. 173(1). P. 33-43.

26. Plioplys A.V. Intravenous immunoglobulin treatment of children with autism. J. Child Neurol. 1998. Vol. 13(2). P. 79-82.

27. Pu D., Shen Y., Wu J. Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis. Autism Res. 2013. Vol. 6(5). P. 384-392.

28. Rai V. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism with autism: evidence of genetic susceptibility. Metab. Brain Dis. 2016. Vol. 31(4). P. 727-735.

29. Sadeghiyeh T., Dastgheib S.A., Mirzaee-Khoramabadi K. et al. Association of MTHFR 677C > T and 1298A > C polymorphisms with susceptibility to autism: A systematic review and meta-analysis. Asian J. Psychiatr. 2019. Vol. 46. P. 54-61.

30. Saghazadeh A., Ataeinia B., Keynejad K. et al. A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: Effects of age, gender, and latitude. J. Psychiatr. Res. 2019. Vol. 115. P. 90-102.

31. Wang Z., Ding R., Wang J. et al. The Association between Vitamin D Status and Autism Spectrum Disorder (ASD): A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2020. Vol. 13(1). E86.

32. Yektaş Ç., Alpay M., Tufan A.E. et al. Comparison of serum B_{12}, folate and homocysteine concentrations in children with autism spectrum disorder or attention deficit hyperactivity disorder and healthy controls. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2019. Vol. 15. P. 2213-2219.

33. Zheng Z., Zheng P., Zou X. et al. Peripheral Blood S100B Levels in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Autism. Dev. Disord. 2020. Online ahead of print.

Отримано/Received 26.05.2021
Рецензовано/Revised 08.06.2021
Прийнято до друку/Accepted 14.06.2021

Information about authors

Dmytro Maltsev, Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: dmaltsev@ukr.net; https://orcid.org/0000-0002-6615-3072..

D.V. Maltsev
Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Efficacy of rituximab in autism spectrum disorders associated with hereditary folate malabsorption with signs of antineuronal autoimmunity

Abstract. ***Background.*** One of the key advances in psychiatry is an elucidation of the association of hereditary folate malabsorption (HFM) with autistic spectrum disorders (ASD), the evidence for which is based on the results of 5 meta-analyses of randomized controlled trials. It is shown that in such cases the antineuronal autoimmune reaction is an important mechanism of encephalopathy formation. The purpose of the study was to investigate the efficacy of rituximab in children with HFM-associated ASD who showed serological signs of antineuronal autoimmunity to expand the current arsenal of neuroprotective therapy in immunodependent encephalopathy in such cases. ***Materials and methods.*** Medical data of 138 children aged 3 to 8 years with HFM and ASD (97 boys and 41 girls) were analyzed. Parents of 62 of 81 patients with signs of antineuronal autoimmunity agreed to rituximab immunotherapy at a dose of 375 mg/m^2 of body surface area per month for 3–9 months (study group, SG). Relatives of the other 19 patients with a similar distribution of antineuronal autoantibodies refused treatment (control group, CG). The dynamics of the mental state of children during immunotherapy was assessed by the ABC scale. For statistical analysis, we calculated the parametric Student's t-test with the confidence probability *p* and the non-parametric criterion — the number of signs Z by U.V. Urbach, as well as the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI). ***Results.*** Rituximab treatment resulted in a progressive decrease in serum antineuronal autoantibodies concentration in patients with ASD associated with HFM, with a more pronounced effect in the production of autoantibodies to neuronal potassium channels compared to autoantibodies to the GADA with complete elimination of the seropositivity after a 9-month course of immunotherapy in 92 % of cases. The phenomenon of rituximab-induced elimination of serum antineuronal autoantibodies is associated with the effect of neuroprotection, which was confirmed by the normalization of previously elevated serum concentrations of laboratory biomarkers of NSE cerebral damage (OR = 17.875; 95% CI = 4.738–67.436 at Ab to GADA and 41.800; 7.257–240.778 at Ab to potassium channels) and S-100 protein (9.750; 2.707–35.113 and 18.333; 3.462–97.083, respectively). In parallel, there was a progressive improvement in all indicators of the mental status of children with ASD on the ABC scale with a latency period of about 2 months ($p < 0.05$: $Z < Z_{0.05}$). ***Conclusions.*** Immunotherapy with rituximab by eliminating the serological signs of antineuronal autoimmunity realizes the effect of neuroprotection, reducing the severity of all major clinical signs of ASD in children with HFM.

Keywords: hyperactivity; hyperexcitability; neuron-specific enolase; neuronal potassium channels; glutamic acid decarboxylase; autoimmune encephalitis

Дізнайтесь більше про ефективне лікування

КСАВРОН

едаравон 30 мг

ВИБІР ТЕРАПІЇ ІНСУЛЬТУ В ПЕРШІ ГОДИНИ ВИЗНАЧИТЬ ДОЛЮ ПАЦІЄНТА

СКЛАД: 1 мл розчину містить 1,5 мг едаравону. **ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ.** Вільні радикали, такі як гідроксильні радикали (ОН), є одними з основних факторів судинних порушень у головному мозку, пов'язаних з ішемією; при ішемії або крововиливі у момент відновлення прохідності через аномальне збільшення продукування арахідонової кислоти збільшується кількість вироблених вільних радикалів. Ці вільні радикали спричиняють перекисне окислення ненасичених жирних кислот, які входять до складу ліпідів клітинних мембран, пошкоджуючи їх, що призводить до порушення функції головного мозку.
На гострій стадії ішемічного інфаркту мозку препарат демонструє захисну дію, пригнічуючи виникнення та розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, таких як набряк головного мозку, неврологічні симптоми, повільна загибель нейронів. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Тяжка форма ниркової недостатності. Гіперчутливість до складових препарату. **УПАКОВКА.** По 20 мл в ампулах скляних; по 2 ампули у контурній чарунковій упаковці, по 1 чарунковій упаковці у пачці з картону; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 2 чарункові упаковки у пачці з картону. Категорія відпуску. За рецептом. РП МОЗ України: UA/16780/01/01 по 21.06.2023
Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Повна інформація, в тому числі про можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.
У зображенні використано фотографії акторів.

ЮРІЯ·ФАРМ
www.uf.ua

INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
/ORIGINAL RESEARCHES/

УДК 616.831-005.1(470.13) *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.5.2021.238519*

*Московко С.П., Кириченко О.В., Руденко Г.С. і співавт.**
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Остаточна оцінка результатів дослідження СТІКс (Супутня Терапія Інсульту Ксавроном)

Резюме. *Ішемічний інсульт залишається актуальною проблемою сьогодення. Його патогенез складається з послідовного каскаду реакцій у мозку, які, на додаток до ішемії, відповідальні за подальше пошкодження мозкової тканини й уповільнюють розвиток компенсаторних і регенеративних механізмів. Спроби перервати патологічний каскад тривають декілька десятиліть. Першою перспективною молекулою, що продемонструвала в доклінічних дослідженнях потенціал скавенджера (прибиральника, поглинача) надлишкових агресивних перекисів, стала MCI-186, яка застосовується в клінічній практиці під назвою «едаравон». Метою дослідження, результати якого наведені в даній роботі, було встановлення клінічних ефектів застосування едаравону (Ксаврон) як супутньої терапії гострого періоду ішемічного інсульту (СТІКс) у режимі реальної клінічної практики.*

Ключові слова: *ішемічний інсульт; кисневі радикали; лікування; едаравон*

Актуальність

Ішемічний інсульт має складний патогенез, що складається з послідовного каскаду реакцій у мозку, які, на додаток до ішемії, відповідальні за подальше пошкодження мозкової тканини й уповільнюють розвиток компенсаторних і регенеративних механізмів. Одним з ключових патологічних механізмів, спровокованих ішемією тканин, є експоненціальний спалах виробництва агресивних кисневих радикалів, що відіграють самостійну роль у розвитку некрозу й апоптозу нейрональних структур. Каскад патологічних реакцій не тільки чинить пряму пошкоджуючу дію на клітинні мембрани й органели (мітохондрії, комплекс Гольджі, ядро тощо), але й формує вторинні ефекти за рахунок ураження ендотелію капілярів — збільшення проникності судинної стінки, драматичне зростання тканинного набряку й поглиблення ішемії.

Ці процеси достатньо вивчені, і численні спроби якимсь чином переривати патологічний каскад тривають декілька десятиліть. Першою перспективною молекулою, яка продемонструвала в доклінічних дослідженнях потенціал скавенджера (прибиральника, поглинача) надлишкових агресивних перекисів, стала MCI-186, що під назвою «едаравон» увійшла у 2001 році в клінічну практику, в основному в ситуації ішемічного інсульту й травматичного ушкодження мозку. Згодом препарат був схвалений FDA для лікування хвороби моторного нейрона.

Позитивні клінічні ефекти едаравону були підтверджені в численних спостережних і рандомізованих дослідженнях, і він отримав поширення в Японії, Китаї, Індії та низці країн Сходу, увійшовши в національні клінічні настанови й стандарти (рівень доказовості B), але повільно набуває визнання в європейській і американській неврологічній практиці.

Метою даного дослідження є встановлення клінічних ефектів застосування едаравону (Ксаврон) як супутньої терапії гострого періоду ішемічного інсульту (СТІКс) у режимі реальної клінічної практики.

Матеріали та методи

Дослідження було заплановане як мультицентрове, із залученням досвідчених інсультних центрів на добровільній основі. Був розроблений і оприлюдне-

*Повний список авторів дослідження наведений наприкінці статті.

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Московко Сергій Петрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нервових хвороб, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; факс: +38(0432)661393; e-mail: spmoskovko@gmail.com; контактний тел.: +38(050)3138464
For correspondence: Sergiy Moskovko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Pirogov st., 56, Vinnytsya, 21018, Ukraine; fax: +38(0432)661393; e-mail: spmoskovko@gmail.com; phone: +38(050)3138464

ний [1, 4] протокол дослідження, положення якого прийняті виконавцями. Протокол максимально враховував повсякденну практику лікарів-неврологів, і його положення ґрунтувались на клінічних оцінках перебігу й наслідків інсульту, як безпосередніх, так і віддалених. Це особливий момент: уперше у вітчизняній практиці застосована оцінка функціонального стану пацієнтів за шкалою mRS (модифікована шкала Ренкіна) на 90-й день від початку захворювання. Цей інструмент, як кінцева точка оцінки результату будь-якого типу лікування, є загальновизнаним у світовій інсультній практиці: як так званий shift-аналіз (порівняння зміщення розподілу результату за 6 балами шкали функціональних можливостей пацієнтів при порівнянні моменту виписки зі стаціонару і часової точки 90-го дня від початку симптомів інсульту) [2], так і визначення відсотка хворих, у яких оцінка за mRS за тримісячний період змінилась на 1 бал або більше.

Останній показник набуває все більше прихильності в дослідженнях з оцінки впливу тих чи інших втручань у гострому періоді хвороби: безпосередній результат може й не бути надто очевидним (7–9 днів стаціонарного спостереження), але більш стрімке відновлення в 3-місячний період може свідчити про збереження потенціалу важливих репаративних механізмів — те, що зазвичай вкладається в поняття нейропротекції або цитопротекції.

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводилось незалежною групою фахівців (м. Львів), без втручання співавторів дослідження. Матеріал обраховувався стандартними статистичними методами з перевіркою за необхідними критеріями, включно з критеріями однорідності.

Методологія застосування Ксаврону як супутньої терапії гострого періоду ішемічного інсульту була стандартною — як прописано в затвердженій інструкції до препарату: внутрішньовенне введення по 30 мг препарату двічі на добу. Початок введення — протягом першої доби від надходження пацієнта в інсультне відділення. Тривалість введення (інструкція рекомендує тривалість 10–14 діб) обмежувалась часом перебування у відділенні й моментом виписки, коли, на думку лікуючого лікаря, настав момент достатньої клінічної стабілізації і був можливий перехід до ранньої реабілітації. Тривалість введення в середньому становила 7–9 діб.

Результати

Усього було отримано 1000 анкет оцінки й спостереження за пацієнтами: 570 випадків з використанням Ксаврону в курсі лікування і 430 випадків зі стандартною, конвекційною терапією (контрольна група).

У табл. 1 подано порівняння за основними клініко-демографічними параметрами двох груп дослідження.

Необхідно звернути увагу, що, попри відсутність формальних вимог у протоколі дослідження щодо принципів рандомізації пацієнтів (віднесення їх у дослідну групу чи групу контролю), базові клініко-демографічні параметри в обох групах дуже близькі.

У групі активного лікування був дещо більший відсоток чоловіків і середній вік пацієнтів був незначно меншим. Розподіл за часом надходження до лікарні дуже близький, хоча в дослідній групі 59,7 % надійшли в межах до 6 годин, у той час як у контрольній — 46,9 % ($p < 0,001$). Натомість кількість хворих, госпіталізованих після 24 годин від початку симптомів, була відносно вищою в контрольній групі (14,7 % проти 6,9 %; $p < 0,001$).

Рівень свідомості при надходженні в лікарню є важливим показником тяжкості ураження мозку (розмір ураження, локалізація, набрякова реакція тканини всередині черепа тощо). Частка пролікованих пацієнтів, які мали ясну свідомість, була абсолютно однаковою в обох групах. Але більш пізнє надходження до лікарні частини пацієнтів контрольної групи позначилося на тому, що більша частка хворих у ній мала оцінку рівня свідомості «кома» (5,6 % проти 2,8 %; $p = 0,0256$). Незважаючи на це, усереднена оцінка стану свідомості за шкалою коми Глазго (ШКГ) практично ідентична.

Найважливішим показником коректності порівняння груп є розподіл пацієнтів за тяжкістю інсульту (за оцінкою шкали NIHSS). У контрольній групі було вірогідно більше пацієнтів з легким інсультом при надходженні (21,6 % проти 15,8 %; $p = 0,02$). А в дослідній групі було дещо більше випадків тяжкого інсульту (14,9 % проти 12 %; $p = 0,186$). У результаті усереднений показник демонструє, що група активного лікування характеризується більш тяжким ушкодженням, ніж контрольна ($11,67 \pm 0,26$ проти $10,93 \pm \pm 0,29$; $p < 0,0000$).

Цей результат треба мати на увазі при інтерпретації кінцевих даних дослідження: дослідну групу в цілому становили більш тяжкі хворі.

Рутинна клінічна практика передбачає і проведення при сприятливих обставинах тромболітичної терапії. Частка таких хворих була невисокою в обох групах (4,4 % в основній і 6,98 % у контрольній), але показники відбивають реальну ситуацію у вітчизняній інсультній допомозі і, більше того, підтверджують, що участь у дослідженні брали найбільш кваліфіковані центри й фахівці.

Не менш важливим для інтерпретації результатів є клінічний показник розподілу пацієнтів за локалізацією інсульту й наявністю афазії як одного з найбільш інвалідизуючих симптомів. Табл. 1 демонструє ідентичність такого розподілу в обох групах. На додаток до цього середній ліжко-день був однаковим, а його невелике стандартне відхилення підтверджує рівномірність лікувальних стратегій у центрах — учасниках дослідження.

У табл. 2 наведені основні результати — показники перебігу стаціонарного періоду лікування й кінцеві дані щодо оцінки функціонального стану пацієнтів при виписці й на 90-й день від початку хвороби.

Згідно з прийнятим протоколом розглядались певні параметри перебігу інсульту під час госпіталізації,

які, на наш погляд, є важливими, у тому числі з точки зору прогнозування наслідків.

Зазвичай у більшості пацієнтів порушена свідомість відновлюється протягом перших 3–5 діб. Одночасно можна спостерігати певне покращання неврологічного дефіциту. Але один з варіантів негативного перебігу найгострішої фази інсульту — тимчасове погіршення стану свідомості й поглиблення неврологічного дефіциту, що зумовлено передусім розвитком набряку мозку. Ця реакція передбачувана, але вона призводить до додаткового зниження тканинного кровотоку, особливо в зонах ішемічної гіпоперфузії.

Загалом частка пацієнтів, у яких спостерігався позитивний сценарій перебігу в перші 3–5 діб, становила в групі із супутнім лікуванням (Ксаврон) 86,5 %, що вірогідно вище, ніж у пацієнтів групи контролю — 57 % ($p < 0,001$). Це може свідчити про вірогідний протективний ефект відносно розвитку набряку мозку при застосуванні досліджуваного препарату.

У пацієнтів, у яких спостерігалось погіршення свідомості й неврологічного дефіциту (37 осіб (8,6 %) у групі контролю і 31 особа (5,4 %) в основній групі; $p = 0,049$), у середньому такі прояви припадали на 3-тю добу спостереження — 3,00 ± 0,06 у групі активного лікування і 3,07 ± 0,09 у контрольній групі ($p = 0,55$). Така близькість показників в обох групах підкреслює закономірність феномена, а не його випадковий характер.

Погіршення стану свідомості в групі лікування досягало рівня 9,74 ± 0,14 бала (при вихідному рівні 13,46 ± 0,09 бала) і 10,63 ± 0,19 бала — в контрольній (при вихідному рівні при надходженні 13,51 ± 0,11 бала), $p < 0,001$. Більш глибоке погіршення стану свідомості в групі додаткового лікування можна пояснити вірогідно тяжчим у середньому початковим неврологічним дефіцитом у цих хворих (табл. 1).

Але тривалість такого погіршення стану була вірогідно меншою в групі лікування порівняно з контролем (2,83 ± 0,16 доби проти 3,67 ± 0,12 доби; $p < 0,001$).

Цей ефект, вірогідно пов'язаний з уведенням додаткового препарату, підтверджується порівнянням часу клінічної стабілізації (доба), що визначався на думку лікуючого лікаря: 3,89 ± 0,14 у групі активного лікування проти 5,33 ± 0,18; $p < 0,001$.

Паралельна оцінка феномену тимчасового погіршення стану в межах 2–5 діб за оцінками шкали NIHSS — 33 пацієнти (7,7 %) у групі контролю і 27 пацієнтів (4,7 %) (при порівнянні за критерієм хі-

Таблиця 1. Основні клініко-демографічні показники у двох групах дослідження

Параметр	Основна група	Контрольна група
Загальна кількість оцінених випадків	570	430
Чоловіків/жінок, %	53,51/45,79	46,74/51,40
Середній вік, M ± m	66,36 ± 0,47	67,18 ± 0,58
Минуло часу від моменту появи симптомів до надходження до лікарні, %:		
— 0–4,5 години	48,8	40,5
— 4,5–6 годин	10,9	6,4
— 6–12 годин	17,8	19,9
— 12–24 години	15,5	18,4
— після 24 годин	6,9	14,7
Рівень свідомості при надходженні, %:		
— ясна свідомість (15 балів за ШКГ)	47,7	47,7
— оглушення (13–14 балів за ШКГ)	28,4	32,3
— сопор (9–12 балів за ШКГ)	21,1	14,4
— кома (< 9 балів за ШКГ)	2,8	5,6
Сума балів за ШКГ при надходженні, M ± m	13,46 ± 0,09	13,51 ± 0,11
Оцінка тяжкості неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS, %:		
— легкий інсульт (1–5 балів)	15,8	21,6
— помірна тяжкість (6–12 балів)	44,6	41,3
— середня тяжкість (13–18 балів)	24,7	25,1
— тяжкий інсульт (> 18 балів)	14,9	12,0
Сума балів за NIHSS при надходженні, M ± m	11,67 ± 0,26	10,93 ± 0,29
Проведено процедур реканалізації (тромболізис), n (%)	25 (4,4)	30 (6,98)
Наявна афазія, n (%)	212 (37,2)	151 (35,1)
Локалізація ураження, n (%):		
— права півкуля	215 (38)	176 (41,9)
— ліва півкуля	253 (46,7)	169 (40,2)
— вертебробазилярний басейн	98 (17,3)	75 (17,9)
Ліжко-день, M ± m	9,69 ± 0,19	9,68 ± 0,21

квадрат, p = 0,053) — продемонструвала таку ж тенденцію: погіршення дефіциту сягало середньої оцінки 16,38 ± 0,34 бала (при початковій середній оцінці в основній групі 11,67 ± 0,26 бала) і 17,91 ± 0,42 бала (початкова оцінка в контрольній групі 10,93 ± 0,29 бала). Глибина погіршення була вірогідно більшою в пацієнтів контрольної групи (p = 0,01). Але більш наочним показником стала тривалість такого погіршення дефіциту — 3,41 ± 0,16 доби при додатковому лікуванні проти 4,78 ± 0,17 доби в групі стандартного ведення пацієнтів. Різниця вірогідна (p < 0,001) і свідчить про спроможність досліджуваної методики лікування скорочувати тривалість тимчасового погіршення стану й сприяти швидшому відновленню функцій загалом.

Два важливих клінічних показники характеризують перебіг гострого періоду інсульту: різноманітні соматичні ускладнення — від інфекційної патології легеневої і сечовидільної систем до серцево-судинних порушень, декомпенсації діабету, трофічних ушкоджень шкіри тощо, і геморагічна трансформація (доведена як за клінічними ознаками, так і при нейровізуалізації, а в окремих випадках — при постмортальному морфологічному дослідженні).

Сукупність соматичних ускладнень перебігу захворювання виявилась вірогідно нижчою — майже вдвічі в групі прийому Ксаврону: 47 пацієнтів (8,42 %) проти 63 (17,12 %); p < 0,001. Гіпотетичні механізми, через які реалізується такий ефект, невідомі, але можна припустити, що за рахунок зменшення спалаху агресивних перекисних радикалів нівелюється системна реакція організму на мозкову катастрофу, а отже, зменшується ризик декомпенсації функцій відповідних органів і систем.

Значно складніше пояснити феномен зменшення частоти геморагічних трансформацій на тлі прийому Ксаврону. Він відзначений і в інших дослідженнях як у пацієнтів з конвенційним веденням, так і в умовах застосування тромболізису й механічної тромбекстракції. У нашому випадку в основній групі відмічена більше ніж двократна редукція частоти геморагічної трансформації (9 випадків (1,84 %) порівняно з 22 випадками (5,67 %) у контрольній групі пацієнтів; p = 0,0012).

Отже, щодо абсолютної більшості показників, які характеризують перебіг гострого періоду інсульту, виявляється позитивний вплив супутньої терапії Ксавроном. Його можна сприймати як помірний, не радикальний, але за відсутності можливості виконати такі методи лікування, ефективність яких доведена, як тромболітична терапія чи механічне видалення тромбу при ураженні великої судини (зазвичай при часових обмеженнях або обмеженні доступу до ендоваскулярних втручань), будь-який підхід, що зменшує негативні впливи складних каскадних механізмів інсульту на наслідки, кінцевий результат, слід вважати доцільним.

Як указувалось вище, оцінка кінцевого результату й наслідків інсульту проводилась у два моменти часу —

Таблиця 2. Основні показники перебігу захворювання й клінічних результатів лікування у двох групах хворих з ішемічним інсультом

Показники		Основна група (n = 570)	Контрольна група (n = 430)	Вірогідність різниці (p)
Покращання рівня свідомості/неврологічного дефіциту в перші 2–5 діб, %		86,5	57,0	< 0,001
Погіршення стану свідомості в період 2–5 діб, M ± m	Доба	3,00 ± 0,06	3,07 ± 0,09	0,55
	До рівня за ШКГ (балів)	9,74 ± 0,14	10,63 ± 0,19	0,001
	Тривалість погіршення (діб)	2,83 ± 0,16	3,67 ± 0,12	0,001
Погіршення дефіциту за NIHSS, M ± m	До рівня (балів)	16,38 ± 0,34	17,91 ± 0,42	0,01
	Тривалість (діб)	3,41 ± 0,16	4,78 ± 0,17	0,001
Клінічна стабілізація пацієнта (доба), M ± m		3,89 ± 0,14	5,33 ± 0,18	0,001
Соматичні ускладнення перебігу, n (%)		47 (8,42)	63 (17,12)	< 0,001
Геморагічна трансформація (доведена), n (%)		9 (1,84)	22 (5,67)	0,0012
Наслідок лікування, %: — виписаний з покращанням — виписаний без змін — помер у лікарні		 93,7 5,4 0,7	 81 17 2	 < 0,001 < 0,001 0,0713
Можуть пройти 10 м самостійно, %		64,3	62,1	0,4853
Оцінка при виписці, M ± m	NIHSS	6,34 ± 0,22	7,46 ± 0,27	0,001
	mRS	2,66 ± 0,06	2,77 ± 0,22	0,62
	Індекс Бартел	78,82 ± 1,05	69,22 ± 1,12	0,001
mRs на 90-й день, M ± m		1,55 ± 0,06	2,96 ± 0,47	0,01

при виписці пацієнтів зі стаціонару й через 3 місяці від початку симптомів.

Перша оцінка, прийнята у вітчизняній практиці, може вважатись доволі суб'єктивною: при виписці лікар визначає, чи була позитивною динаміка протягом часу лікування і чи пацієнт може переходити до іншого етапу — реабілітації. У разі відсутності ознак позитивної динаміки, при стійкому стані дефіциту робиться висновок «виписаний без змін», хоча це не означає можливості подальшого покращання стану.

В основній групі дослідження 93,7 % пацієнтів виписані з покращанням стану. У контрольній групі такий висновок зроблено для 81 % пацієнтів (вірогідність різниці $p < 0,001$). Вердикт «без змін» винесено в першій групі в 5,4 % випадків, у той час як серед пацієнтів групи контролю ця частка була майже втричі вищою — 17 % ($p < 0,001$). Смертність під час госпіталізації в основній групі становила 0,7 %, а в контрольній — 2 % (різниця статистично невірогідна: $p = 0,0713$). Такий результат слід розглядати як наявність позитивної тенденції.

Безумовно, такий показник загальної оцінки якості надання стаціонарної допомоги при інсульті, як «можливість пройти 10 метрів самостійно» (взятий з переліку оцінки якості європейського реєстру RES-Q), не може розглядатись як універсальна кількісна характеристика функціонального стану хворого на момент виписки. Він скоріше характеризує загальний рівень надання допомоги в центрах, що брали участь у дослідженні. І в основній групі (64,3 %), і в групі контролю (62,1 %) частка таких пацієнтів була однаковою і доволі високою. Загалом це дуже непоганий результат. Слід також мати на увазі, що за 9 (у середньому) днів лікування не варто очікувати суттєвого відновлення функції при практично будь-якому втручанні.

Це підтверджує і однакова усереднена оцінка загального функціонального стану пацієнтів за mRS: у контрольній групі при виписці вона становила 2,77 ± 0,22 бала і була дещо нижчою в основній групі дослідження — 2,66 ± 0,06 бала ($p = 0,62$). Цим лише підтверджується загальна позитивна тенденція до відновлення в усій когорті з 1000 хворих.

Хоча за оцінкою індексу Бартел, що є більш композитною щодо функціональних спроможностей пацієнтів і точніше описує їх можливості, середньогруповий вимір був вірогідно вищим у групі активного лікування: 78,82 ± 1,05 бала проти 69,22 ± 1,12 бала; $p < 0,001$. На нашу думку, це доволі показово й логічно відповідає сукупності всіх тих позитивних клінічних тенденцій, що описані вище для характеристики перебігу стаціонарного періоду лікування й спостереження.

На додаток і для пояснення такого результату наведемо фінальну оцінку неврологічного дефіциту в пацієнтів на момент виписки за шкалою NIHSS, за якою пацієнти оцінювались при надходженні до інсультних підрозділів. У середньому в основній групі бал оцінки (6,34 ± 0,22) знизився більше, ніж у контрольній групі (7,46 ± 0,27; $p < 0,001$). І це при тому, що при надходженні в основній групі, як зазначалось вище (табл. 1), тяжкість інсульту була більшою, ніж у контрольній. Така динаміка не може бути випадковою і при

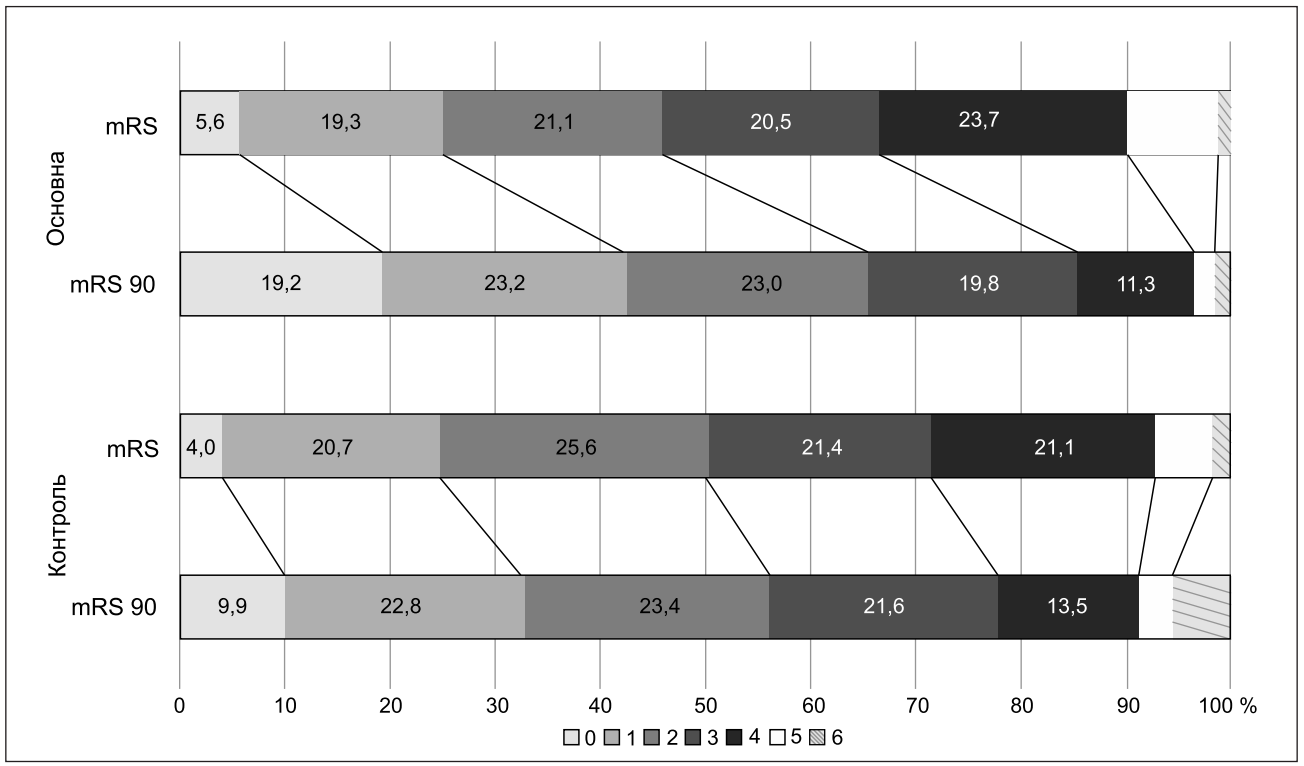


Рисунок 1. Розподіл оцінок за mRS в основній і контрольній групах пацієнтів: при виписці зі стаціонару і на 90-й день від початку хвороби

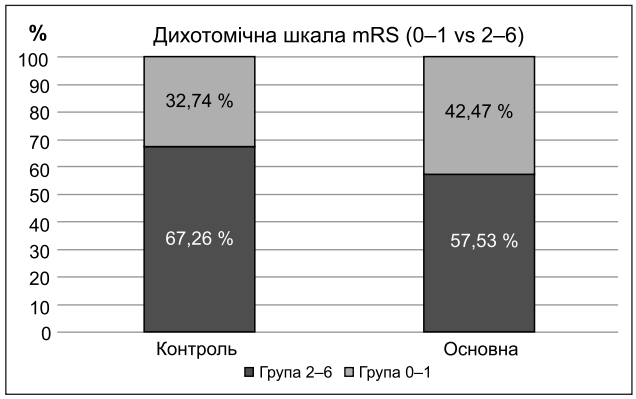


Рисунок 2. Пропорції мінімального неврологічного дефіциту й середнього і тяжкого наслідку інсульту, оцінені на 90-й день захворювання у двох групах дослідження

всіх інших рівноцінних показниках, на наш погляд, відображає вплив додаткового лікування препаратом Ксаврон.

Але момент виписки не може вважатись закінченням процесу відновлення, тому у світі прийнято оцінювати результати пізніше, у термін 3 місяці після початку захворювання, коли повноцінно реалізується потенціал нейровідновлення: збережені в гострому періоді ділянки мозку, передусім пенумбри, що на момент перших 10–21 дня ще знаходяться в стані діашизу, поступово включаються в роботу ансамблю мозкових функцій. У нашому дослідженні первинною кінцевою точкою теж обрано результат відновлення, оцінений на 90-й день захворювання за шкалою mRS.

Зазвичай таку оцінку порівняно з вихідними даними (оцінка за mRS при виписці пацієнтів) проводять у графічній формі — порівнюють розподіл пацієнтів за балами шкали від 0 (немає симптомів взагалі) до 6 балів (смерть пацієнта). На рис. 1 продемонстровано порівняння такого розподілу у двох моментах часу в основній і контрольній групах.

Найбільша динаміка при порівнянні між контрольною та основною групами спостерігається в 0-му рівні шкали mRS. Однак у цілому за шкалою mRS за результатами shift-аналізу з використанням тесту Кохрана — Мантеля — Хензеля не було виявлено вірогідної різниці між контрольною та основною групами (p = 0,91), а загальне співвідношення шансів становило 1,01 (ДІ = 0,84–1,22). При цьому порівняння між контрольною та основною групами за рівнями за результатами обрахунку хі-квадрата Пірсона також не виявило вірогідної різниці за жодним рівнем mRS. Тому для подальшого аналізу шкалу mRS було поділено на два рівні — 0–1 (повне одужання) і 2–6 (наявність неврологічних розладів різного ступеня). І аналіз проводився за цими рівнями [2].

Якщо на момент виписки частка хворих, які мали значну позитивну динаміку й можуть бути віднесені до категорії «практично здорові» (оцінка 0–1 бал), була очевидно однаковою (24,7 % у контролі та 24,9 % в основній групі), то на 90-й день ця частка змінилась на користь основної групи (32,7 % у контролі і 42,4 % в основній групі, p = 0,0018).

Такий же результат був і при оцінці сукупності часток, оцінених у межах 0–2 бали (включно з особами з мінімальним неврологічним дефіцитом, що дозволяє їм виконувати основні побутові функції і самообслуговування, бути самостійними, не потребувати особливого догляду й асистування): через 90 днів частка хворих з таким діапазоном у контрольній групі становила 56,1 %, а в групі активного лікування — 65,4 % (p = 0,0029).

Наочно співвідношення кількості хворих з повним відновленням і середньою і тяжкою інвалідизацією, що залишається на 90-й день від розвитку інсульту, показано на рис. 2.

За результатами тесту Кохрана — Мантеля — Хензеля було виявлено вірогідність різниці між контрольною та основною групами (p = 0,024), а загальне співвідношення шансів становило 1,26 (ДІ = 1,03–1,53). Також встановлено вірогідність різниці за дихотомічною шкалою mRS на 90-й день між контрольною та основною групами за результатами обрахунку хі-квадрата Пірсона (p = 0,002).

Для визначення можливого впливу на результат лікування початкових значень шкали NIHSS було проведено shift-аналіз з розподілом шкали NIHSS на групи тяжкості при надходженні — 0–5 (легка), 6–12 (середня) і 13–25 (тяжка).

За результатами тесту Кохрана — Мантеля — Хензеля було виявлено вірогідність різниці між контрольною та основною групами (p < 0,001), а загальне співвідношення шансів становило 1,93 (ДІ = 1,42–2,62). При цьому за результатами тесту Бреслоу — Дея

Таблиця 3. Зведені дані щодо шансів одужання (оцінка за mRS на 90-й день 0–1) і тяжкості інсульту (оцінка NIHSS) при надходженні до лікарні

Ступінь тяжкості за NIHSS	Частка одужання за шкалою mRS (0–1), %		Різниця, %	OR	95% ДІ	p
	Контрольна	Основна				
NIHSS 0–5 (легкий)	64,37	79,31	14,94	2,12	1,08–4,17	0,043
NIHSS 6–12 (середній)	33,13	49,80	16,67	2	1,32–3,03	0,001
NIHSS 13–25 (тяжкий)	12,50	19,34	6,84	1,68	0,92–3,06	0,12

Примітки: OR — співвідношення шансів; p — точне значення за результатами обрахунку хі-квадрата Пірсона.

встановлено гомогенність співвідношення шансів за групами тяжкості (p = 0,85), а отже, зміни є незалежними від ступеня тяжкості за шкалою NIHSS. Зведені дані за кожним ступенем тяжкості за NIHSS наведені в табл. 3, різниця відображена графічно на рис. 3.

У додаткових матеріалах до цього фінального звіту наведені зведені таблиці аналізу відношення mRS на 90-й день захворювання при порівнянні не тільки між групами (за U-критерієм Манна — Уїтні, п. 2; p < 0,001), але й за деякими іншими факторами можливого впливу на результат, а саме — за статтю й тяжкістю інсульту, оціненою на момент надходження до лікарні.

В основній групі різниця досягнутого результату між чоловіками й жінками виявляється вірогідною (U-критерій, p = 0,006, п. 3) на користь кращого відновлення в чоловіків, але в контрольній групі такий ефект відсутній, хоча при порівнянні з відповідною статтю основної групи обидві статі вірогідно демонструють менший потенціал відновлення.

Як вказувалось вище (табл. 3, рис. 3), за тестом Кохрана — Мантеля — Хензеля є чітка різниця у відношеннях шансів на краще відновлення між групами на користь дії досліджуваного препарату для хворих з легким і середнім за тяжкістю інсультом, а також спостерігається односпрямована тенденція для пацієнтів з тяжким інсультом, хоч і не підтверджена статистично. При використанні іншого критерію — Краскела — Уолліса й апостеріорного тесту Дана (п. 4 додаткових матеріалів) підтверджується різниця між темпами відновлення в пацієнтів з різною тяжкістю інсульту, і можна помітити, що в усіх підгрупах тяжкості середні значення менші в основній групі порівняно з контролем. Також різні статистичні підходи демонструють вірогідну відмінність між основною і контрольною групами за досягнутим результатом.

Одночасно був проведений аналіз кореляційних зв'язків первинної кінцевої точки (mRS на 90-й день) з іншими показниками. При порівнянні з mRS на момент виписки в основній групі демонструється сильний позитивний вірогідний зв'язок: R = 0,78; p < 0,001. Це виглядає логічно, тому що показники є взаємопов'язаними. У контрольній групі теж спостерігається сильний позитивний вірогідний кореляційний зв'язок — R = 0,67; p < 0,001, але він слабший, імовірно, за рахунок більшої неоднорідності потенціалу відновлення — відсутності, як в основній групі, фактора прийому Ксаврону.

Між mRS на 90-й день і віком існує слабкий позитивний вірогідний кореляційний зв'язок в основній групі: R = 0,17; p < 0,001. Це теж виглядає доволі закономірним: чим більший вік пацієнтів, тим більший остаточний бал функціональної оцінки — менший потенціал відновлення. Так, саме в цій групі спостерігається слабкий позитивний вірогідний кореляційний зв'язок з початком введення Ксаврону від моменту госпіталізації: R = 0,16; p < 0,001 — чим раніше починається введення препарату, тим менший кінцевий бал за mRS. Але також виявлений слабкий позитивний вірогідний кореляційний зв'язок (R = 0,16; p < 0,001) між mRS на 90-й день і тривалістю курсу введення препарату. Це здається трохи дивним, але пояснення може полягати в тому, що триваліший курс був у більш тяжких пацієнтів, госпіталізація яких була об'єктивно довшою (зазвичай на кілька днів).

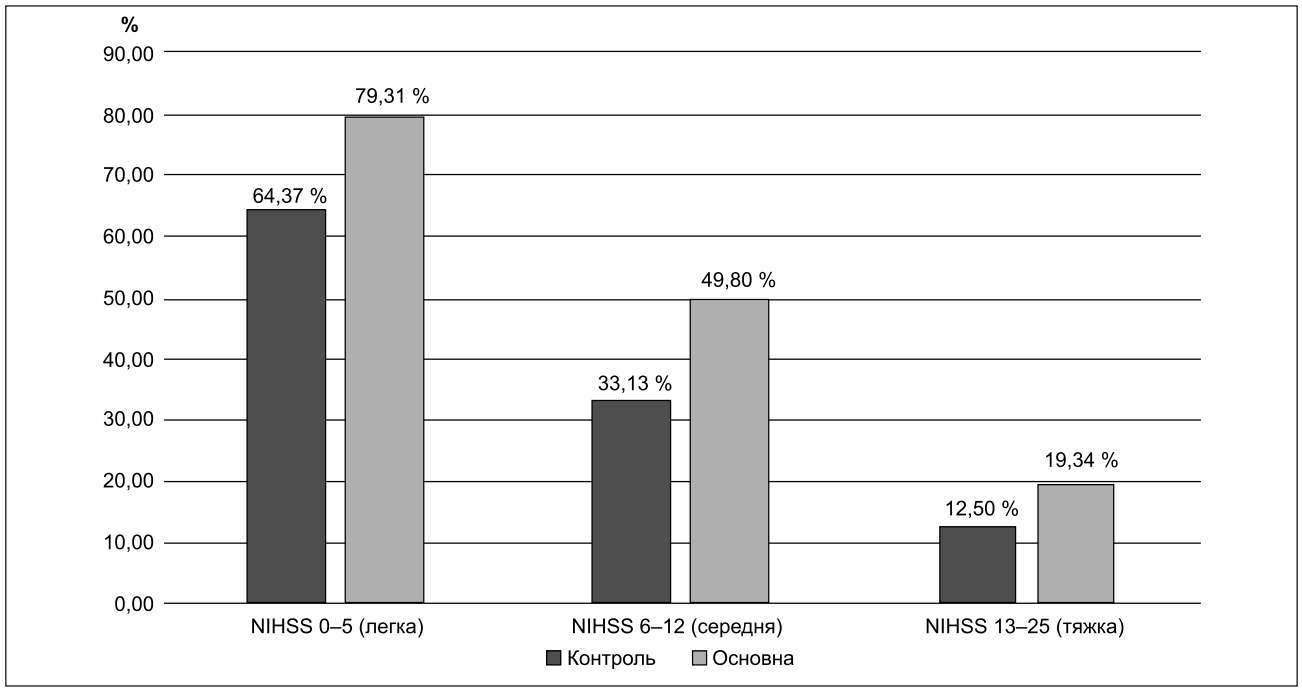


Рисунок 3. Відсоток пацієнтів, які одужали, за значенням шкали mRS на 90-й день після виписки за ступенями тяжкості за шкалою NIHSS

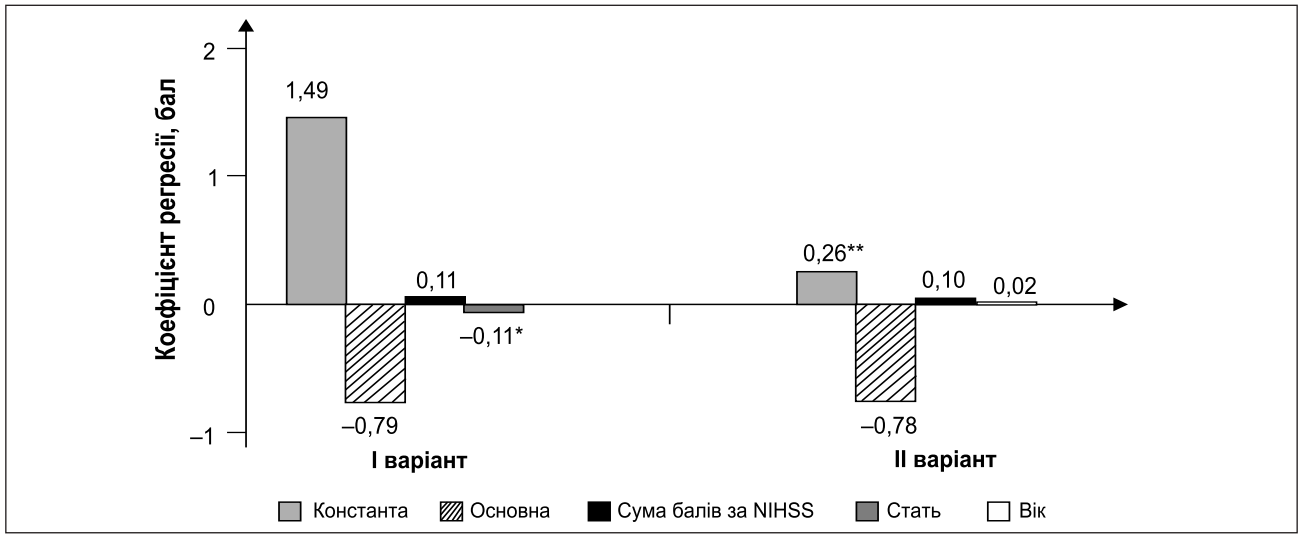


Рисунок 4. Коефіцієнти регресії щодо прогнозування зниження оцінки за mRS при застосуванні Ксаврону в курсі лікування ішемічного інсульту

Примітки: p < 0,0001; *p = 0,173; **p = 0,286

Оскільки показник mRs на 90-й день визначається за кількісною шкалою (де різницю видно лише по середніх), то для прогнозування можна запропонувати регресію (як приклад наведемо дві таблиці з коефіцієнтами). Обидві моделі вірогідні.

На основі таких моделей можна коментувати результат у тому сенсі, що наявність в основній групі фактора прийому Ксаврону зменшує результуючий показник mRS на 90-й день на 0,79 бала, а кожен бал за NIHSS збільшує результуючий показник на 0,11 бала. У чоловіків цей показник буде меншим ще на 0,11 бала. Таким чином можна спрогнозувати вірогідний показник для конкретного пацієнта (табл. 4, 5).

В обох випадках рівняння вірогідні й описують вплив фактора статі й віку на кінцевий результат. Більший вплив має фактор статі, на що вказувалось вище (п. 3 додаткових матеріалів). У будь-якому випадку це демонструє, що матеріали, отримані під час дослідження, дозволяють не тільки робити (за обсягом, якістю тощо) висновки про корисність застосування Ксаврону як додаткової терапії ішемічного інсульту, але й прогнозувати позитивний результат за допомогою математичних процедур і моделювання.

Таблиця 4. Результат рівняння регресії щодо прогнозування зниження оцінки за mRS при застосуванні Ксаврону в курсі лікування ішемічного інсульту (І варіант)

Показник	Коефіцієнт	SE	p
Константа	1,49	0,11	< 0,0001
Основна	–0,79	0,08	< 0,0001
Сума балів за NIHSS	0,11	0,006	< 0,0001
Стать	–0,11	0,081	0,173

Примітки: P < 0,05; R^2 = 0,25.

Таблиця 5. Результат рівняння регресії щодо прогнозування зниження оцінки за mRS при застосуванні Ксаврону в курсі лікування ішемічного інсульту (ІІ варіант)

Показник	Коефіцієнт	SE	p
Константа	0,26	0,242	0,286
Основна	–0,78	0,081	< 0,0001
Сума балів за NIHSS	0,10	0,007	< 0,0001
Вік	0,02	0,004	< 0,0001

Примітки: P < 0,05; R^2 = 0,27.

І ще один важливий результат, методологія якого стає в останні роки досить популярною в дослідженнях впливу будь-якого втручання на перебіг і наслідки лікування інсульту. Ідеться про порівняння в основній і контрольній групах частки пацієнтів, у яких оцінка за mRS на 90-й день змінилась порівняно з оцінкою на момент виписки на 1 або більше бал. Тобто це частка пацієнтів з найбільшою динамікою відновлення функціонального стану. Якщо під впливом втручання в основній групі така частка більше, ніж у контролі, це означає додаткове підтвердження дієвості такого втручання. Показник підсилює значення результату, отриманого за первинною кінцевою точкою дослідження.

У нашому випадку така очевидна позитивна динаміка в групі контролю була виявлена в 136 пацієнтів (34,8 %), а в основній групі — у 345 випадках (62,6 %). Хі-квадрат Пірсона за оцінкою різниці становив 69,78 (df = 1), $p < 0,001$ (п. 5 додаткових матеріалів). Отже, це ще одне підтвердження вірогідного позитивного ефекту додаткової терапії Ксавроном ішемічного інсульту.

Обговорення

На одному з перших круглих столів, що відбулися в рамках щорічного 7-го Конгресу Європейської інсультної організації (ESOC-2021) 1 вересня 2021 року, провідні фахівці з інсультної медицини (професори Philip M. Bath, Kennedy Lees, Велика Британія, Werner Hacke, Німеччина, Charlotte Cordonnier, Франція, і Else Charlotte Sandset, Норвегія) обговорювали прогрес за останні 30 років у питанні лікування інсульту. Окрім прийняття концепції пенумбри, «часового вікна», невідкладної нейровізуалізації, лікування в спеціально пристосованих інсультних відділеннях, тромболізису й тромбекстракції було відмічено необхідність переглянути з нових позицій і питання нейропротекції (чи цитопротекції), що залишаються вельми важливими для захисту мозку, розтягнення часу існування пенумбри (а не стрімкого переходу її до необоротного ішемічного ураження тканини мозку) з метою надати можливості виконати, зокрема, певні втручання чи взагалі зберегти хоч якусь частину мозку від загибелі.

Одночасно наголошувалось, що очікувати якихось грандіозних, всеохоплюючих та інтернаціональних досліджень з того чи іншого питання марно через складність організації та проведення, величезні витрати, і до того ж сила такого дослідження поступається потенціалу сукупності менших випробувань на національному чи регіональному рівні, дані яких, проте, за подібністю методології проведення можуть бути об'єднані в метааналіз і надати більш вірогідний результат.

Ініціюючи проведення дослідження CTIKc, ми керувались подібними міркуваннями: це мультицентрове дослідження за узгодженим протоколом, що максимально наближений до поточної клінічної практики й містить стандартні, прийняті у світі критерії оцінки результатів. Дослідження планувалось як суто клінічне, за принципами «випадок — контроль», і первинною кінцевою точкою якості результату було обрано оцінку функціонального стану пацієнта через 90 днів від початку захворювання за модифікованою шкалою Ренкіна.

Додатковим параметром була частка пацієнтів у кожній з досліджуваних груп (основна та контроль), у яких оцінка за mRS зменшилась від моменту виписки до 90-го дня на 1 бал чи більше, що є загальноприйнятим критерієм у подібного роду випробуваннях (вплив фармакологічного препарату чи іншої методики лікування на наслідки захворювання).

У результаті при дихотомічному аналізі розподілу оцінки за mRS на 90-й день захворювання виявлена перевага на користь застосування додаткової терапії Ксавроном у діапазоні 0–1 бал (практичне одужання): 32,7 % у контролі і 42,4 % в основній групі, $p = 0,0018$. Більше того, такий саме результат досягнутий при аналізі діапазону 0–2 (одужання чи мінімальний дефіцит, що дозволяє повноцінно виконувати процедури самообслуговування, бути незалежним у повсякденному житті): частка хворих у контрольній групі в цьому діапазоні становила 56,1 %, а в групі активного лікування — 65,4 % ($p = 0,0029$).

Результат підтверджується і за вторинною точкою оцінки: очевидна позитивна динаміка (зменшення оцінки за mRS на 1 бал чи більше) в групі контролю була виявлена в 136 пацієнтів (34,8 %), а в основній групі — у 345 випадках (62,6 %). Хі-квадрат Пірсона по оцінці різниці становив 69,78 (df = 1), $p < 0,001$.

Але найбільш цікавим, з нашої точки зору, було продемонструвати, за рахунок яких змін упродовж перебігу госпітального періоду отриманий кінцевий результат і чи не був він випадковим математичним феноменом.

Дослідження показало, що у вірогідно меншої кількості пацієнтів у групі активного лікування виникало погіршення стану свідомості й неврологічного дефіциту в гострому періоді інсульту, а тривалість такого погіршення була вірогідно коротшою. Хворі раніше стабілізувались у соматичному й неврологічному сенсі, у них виникало вірогідно менше соматичних ускладнень перебігу, а частота клінічно значущих геморагічних трансформацій була більше ніж удвічі меншою. І хоча в основній групі пацієнти мали в середньому більш тяжкий за дефіцитом інсульт, динаміка відновлення переважала порівняно з контрольною групою. Вплив на механізми інтими, що розвиваються в гострому періоді хвороби (агресивні кисневі радикали, захист інтими ендотелію, зменшення набряку мозкової тканини тощо) [5], у кінцевому результаті дав загальний позитивний клінічний наслідок.

Наші дані доволі близькі до результатів інших подібних досліджень, проаналізованих в останньому метааналізі C. Chen et al. 2021 року [3], у якому об'єднані матеріали 4 доволі великих сучасних спостережень, проведених за схожими методичними підходами.

Тому ми впевнені, що отримані нами результати будуть з довірою сприйняті національною неврологічною спільнотою і допоможуть обґрунтувати доцільність застосування Ксаврону як додаткової терапії гострого ішемічного інсульту.

Додатковий матеріал статистичної оцінки результатів дослідження СТІКс (матеріали надані незалежною групою статистичного аналізу)

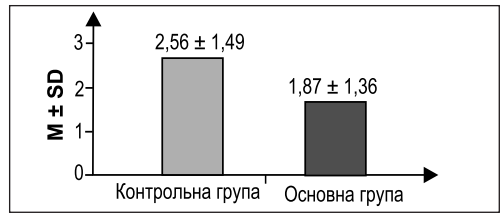
1. Згідно з обрахунком критерію Шапіро — Уїлка з метою перевірки на нормальність розподілу в більшості варіаційних рядів встановлено негаусівський розподіл.

Проте в більшості випадків за медіаною не видно різниці поміж групами — при такому об'ємі вибірок медіани однакові.

Таблиці сформовані з указуванням медіани з квартилями й середніх значень. Перевірка за t-критерієм — для дискретних даних, і при такому об'ємі статистично можна пробувати, також дублюється наявність різниць.

2. MRS на 90-й день — порівняння між групами

Групи	M ± SD	M ± SE	Me [25 %; 75 %]	N
Контроль	2,56 ± 1,49	2,56 ± 0,07	2,00 [1,00; 4,00]	422
Основна	1,87 ± 1,36	1,87 ± 0,06	2,00 [1,00; 3,00]	564



Примітки (тут і далі): M — середнє; SD — стандартне відхилення; SE — стандартна похибка; Me — медіана; 25 % — перший квартиль; 75 % — третій квартиль; N — об'єм вибірки.

Різниця між групами є вірогідною — $p < 0,001$ за результатами обрахунку U-критерію Манна — Уїтні.

3. MRS на 90-й день за статтю

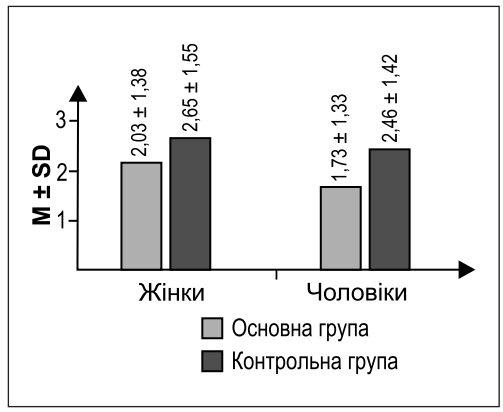
Основна група

Стать	M ± SD	M ± SE	Me [25 %; 75 %]	N
Жінки	2,03 ± 1,38	2,03 ± 0,09	2,00 [1,00; 3,00]	259
Чоловіки	1,73 ± 1,33	1,73 ± 0,08	2,00 [1,00; 3,00]	305

Різниця між групами є вірогідною — $p = 0,006$ за результатами обрахунку U-критерію Манна — Уїтні.

Контрольна група

Стать	M ± SD	M ± SE	Me [25 %; 75 %]	N
Жінки	2,65 ± 1,55	2,65 ± 0,10	3,00 [1,00; 4,00]*	221
Чоловіки	2,46 ± 1,42	2,46 ± 0,10	2,00 [1,00; 3,00]*	201



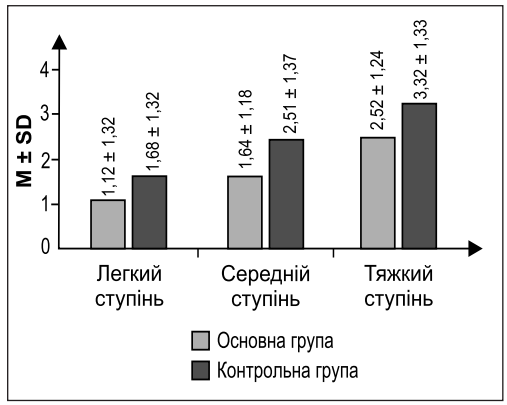
Примітка: *— p < 0,05 при порівнянні з відповідною статтю основної групи за результатами обрахунку U-критерію Манна — Уїтні.

Різниця між групами не вірогідна — $p = 0,31$ за результатами обрахунку U-критерію Манна — Уїтні.

4. MRS на 90-й день за ступенем тяжкості інсульту

Основна група

Ступінь	M ± SD	M ± SE	Me [25 %; 75 %]	N
Легкий	1,12 ± 1,32	1,12 ± 0,12	1,00 [0,00; 2,00]	130
Середній	1,64 ± 1,18	1,64 ± 0,08	2,00 [1,00; 2,00]*	209
Тяжкий	2,52 ± 1,24	2,52 ± 0,08	3,00 [2,00; 3,00]*,#	218



Примітки: * — вірогідність різниці при попарному порівнянні з легким ступенем за результатами апостеріорного тесту Дана; # — вірогідність різниці при попарному порівнянні із середнім ступенем за результатами апостеріорного тесту Дана.

Різниця між групами є вірогідною — $p < 0,001$ за результатами обрахунку критерію Краскела — Уолліса.

Закінчення п. 4

Контрольна група

Ступінь	M ± SD	M ± SE	Me [25 %; 75 %]	N
Легкий	1,68 ± 1,32	1,68 ± 0,12	1,00 [1,00; 2,00]	120
Середній	2,51 ± 1,37	2,51 ± 0,11	2,00 [2,00; 3,00]*	148
Тяжкий	3,32 ± 1,33	3,32 ± 0,11	3,00 [3,00; 4,00]*, #	151

Примітки: * — вірогідність різниці при попарному порівнянні з легким ступенем за результатами апостеріорного тесту Дана; # — вірогідність різниці при попарному порівнянні із середнім ступенем за результатами апостеріорного тесту Дана.

Різниця між групами є вірогідною — $p < 0,001$ за результатами обрахунку критерію Краскела — Уолліса.

Зведена за медіаною

Групи	Ступінь тяжкості		
	Легкий	Середній	Тяжкий
Основна	1,00 [0,00; 2,00]	2,00 [1,00; 2,00]	3,00 [2,00; 3,00]
Контрольна	1,00 [1,00; 2,00]*	2,00 [2, 00; 3,00]*	3,00 [3,00; 4,00]*

Примітка: * — вірогідність різниці при порівнянні між контрольною та основною групами за результатами обрахунку U-критерію Манна — Уїтні.

Зведена за середнім (M ± SE)

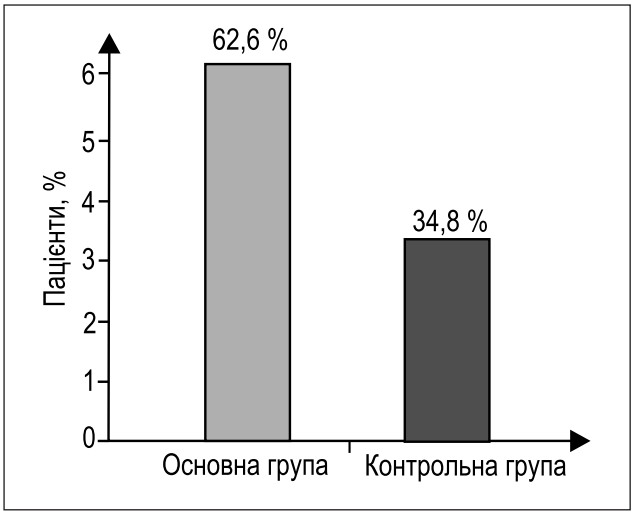
Групи	Ступінь тяжкості		
	Легкий	Середній	Тяжкий
Основна	1,12 ± 0,12	1,64 ± 0,08	2,52 ± 0,08
Контрольна	1,68 ± 0,12*	2,51 ± 0,11*	3,32 ± 0,11*

Примітка: * — вірогідність різниці при порівнянні між контрольною та основною групами за результатами обрахунку U-критерію Манна — Уїтні.

5. Наявна позитивна динаміка mRS за 90 днів спостереження > 1 бал

Групи	Позитивна динаміка за mRS, n (%)	
	Не було	Була
Контроль	255 (65,2)	136 (34,8)
Основна	206 (37,4)	345 (62,6)

Примітка: хі-квадрат Пірсона 69,78 (df = 1), p < 0,001.



Гетерогенність встановлюють за допомогою тесту на гомогенність співвідношення шансів odds ratio heterogeneity (homogeneity) — у даному випадку тест Бреслоу — Дея. Умовно кажучи, його можна порівняти з тестом Левене на рівність дисперсії при ANOVA, однак у даному випадку ми перевіряємо рівність (гомогенність) співвідношення шансів (ODD Ratio) у стратифікованих шкалах (підгрупах).

Список літератури

1. *Московко С.П., Кириченко О.В., Руденко Г.С. Протокол відкритого багатоцентрового дослідження «випадок — контроль» щодо безпеки та ефективності використання едаравону (Ксаврон®) у гострому періоді ішемічного інсульту в умовах реальної клінічної практики. Здоров'я України. Спецвипуск «Інсульт». 2020. 1(52). С. 15-16.*
2. *Ganesh A., Luengo-Fernandes R., Wharton R.M., Rothwell P.M. Ordinal vs dichotomous analysis of modified Rankin Scale, 5-year outcome, and cost of stroke. Neurology. 2018. 91. e1951-e1960. Doi: 10.1212/WNL.00000000006554.*
3. *Chen C., Li M., Lin L., Chen S., Chen Y., Hong L. Clinical effects and safety of edaravone in treatment of acute ischaemic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. J. Clin. Pharm. Ther. 2021 Feb 27. doi: 10.1111/jcpt.13392.*
4. *Московко С.П., Кириченко О.В., Руденко Г.С. Проміжні результати дослідження СТІКс (Супутня Терапія Інсульту Ксавроном) — відкритого багатоцентрового дослідження «випадок — контроль». Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. 2021. Т. 9. № 1.*
5. *Watanabe K. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition. 2018. Vol. 62. Issue 1. P. 20-8. https://doi.org/10.3164/jcbn.17-622.*

Отримано/Received 19.08.2021
Рецензовано/Revised 06.09.2021
Прийнято до друку/Accepted 13.09.2021

*S.P. Moskovko, O.V. Kyrychenko, H.S. Rudenko et al.**
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Final evaluation of the results of the CTIKc study (concomitant Xavron stroke therapy)

Abstract. Ischemic stroke remains a pressing problem today. Its pathogenesis consists of a sequential cascade of reactions in the brain, which, in addition to ischemia, are responsible for further damage to brain tissue and slow down the development of compensatory and regenerative mechanisms. Attempts to break the pathological cascade have been going on for decades. The first promising molecule that demonstrated the potential of a scavenger (cleaner, absorber) of excessive aggressive peroxides in preclinical studies was MCI-186, which is used in clinical practice under the name edaravone. The aim of the study the results of which are presented in this paper was to establish the clinical effects of edaravone (Xavron) as a concomitant therapy of acute ischemic stroke (CTIKc) in real clinical practice.

Keywords: ischemic stroke; oxygen radicals; treatment; edaravone

*Full list of authors of the study is given at the end of the article

Повний список авторів дослідження

Московко Сергій Петрович[1], Кириченко Олена Володимирівна[1], Руденко Галина Сергіївна[1], Трепет Ганна Сергіївна[2], Валько Руслан Андрійович[3], Онопрієнко Олексій Павлович[4], Воронова Тетяна Олегівна[5], Нікулін Володимир Станіславович[6], Хубетова Ірина Вільєвна[7], Фелоровіч Юрій Зіновійович[7], Саламаха Антоніна Олександрівна[7], Липковська Інна Борисівна[7], Лебединець Володимир Васильович[8], Новицький Олександр Миколайович[9], Власюк Надія Анатоліївна[10], Скринчук Юрій Леонідович[11], Шульга Ольга Дмитрівна[12], Рясна Оксана Пилипівна[13], Яковлєва Наталія Володимирівна[14], Заболотна Наталія Вікторівна[15], Черняк Ігор Йосипович[16], Ткачук Ольга Олександрівна[17], Будіянська Віра Віталіївна[17], Олійник Валентина Володимирівна[17], Пищик Ірина Йосипівна[18], Височанська Тетяна Григорівна[19], Височанський Олександр Вікторович[20], Коробчук Надія Володимирівна[20], Карпенко Наталя Василівна[20], Костенко Тетяна Володимирівна[20], Матіюк Станіслав Іванович[20], Танасієнко Наталія Вікторівна[20], Маципура Лілія Володимирівна[21], Нассібулін Рашид Равільович[22], Мазуренко Олена Олександрівна[23], Шеховцов Артем Геннадійович[24], Жеграй Оксана Володимирівна[25], Яворська Тетяна Леонідівна[26], Гурська Вікторія Іванівна[27], Коваленко Андрій Васильович[28], Мілітовська Ганна Григорівна[29], Позняк Віктор Анатолійович[30], Погоріла Олена Володимирівна[31], Рибалко Ірина Федорівна[32], Надозірна Євгенія Миколаївна[33], Швайківська Софія Іванівна[34], Рожанська Інна Миколаївна[34], Савицька Наталія Олександрівна[35], Корнієнко Людмила Григорівна[36], Бурцева Євгенія Вікторівна[37], Стефанчук Степан Стефанович[38], Король Наталія Василівна[39], Найдьонова Тетяна Віталіївна[40], Троян Жанна Миколаївна[41], Федорова Ольга Федорівна[42], Осадців Надія Олександрівна[43], Корицька Олена Олександрівна[44], Дірей Тетяна Валеріївна[45], Кузяк Олександр Степанович[46], Ковалець Лілія Олександрівна[47], Зінчук Світлана Миколаївна[48], Шевчук Світлана Олександрівна[49], Субіцька Катерина Леонідівна[50], Погребняк Олександр Олександрович[51], Полянко Михайло Анатолійович[52], Мишляєв Юрій Мар'янович[53], Мойсюк Тетяна Іванівна[54], Тисанчин Андрій Васильович[55], Густі Оксана Іванівна[55], Семко Надія Дмитрівна[56], Іванців Леся Богданівна[57], Волинець Тетяна Ростиславівна[57], Рудько Ірина Анатоліївна[57], Захарова Лариса Анатоліївна[58], Грабко Юлія Павлівна[58], Сидоренко Дар'я Володимирівна[59], Білошицька Оксана Анатоліївна[60], Кучерявенко Олена Михайлівна[61], Хлиніна Інесса Олександрівна[62], Бордак Людмила Володимирівна[63], Вовк Ольга Леонідівна[64], Погорєлова Лідія Олександрівна[65], Власійчук Юлія Володимирівна[65], Козлов Федір Іванович[66], Євтушенко Алла Василівна[67], Каїрська Алла Юріївна[68], Кирилова Любов Миколаївна[69], Штанагей Сніжана Василівна[70], Аль-Мустафа Абдуразак Ахмедович[70], Вакарчук Ганна Василівна[71]

[1]Завідувач кафедри нервових хвороб, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова
[2]Асистент кафедри, КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва»
[3]Лікар-невролог, КНП «Клінічна лікарня № 15 Подільського району м. Києва»
[4]К.м.н., завідувач відділення, лікар-невролог вищої кваліфікаційної категорії, КНП «Броварська БКЛ»
[5]Лікар-невролог, КНП «Бобровицька ЦРЛ» Бобровицької районної ради Чернігівської області
[6]Завідувач відділення, КНП Миколаївської міської ради «Міська лікарня № 1»
[7]К.м.н., завідувачка неврологічного відділення, КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради
[8]Лікар вищої категорії, завідувач відділу патології головного мозку, Харківська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 1
[9]Завідувач неврологічного відділення, КНП «Кремінська багатопрофільна лікарня» Кремінської районної ради
[10]Завідувачка неврологічного відділення, КНП «Бердичівська центральна міська лікарня» Бердичівської міської ради
[11]Завідувач неврологічного відділення, КНП «Кам'янець-Подільська міська лікарня» Кам'янець-Подільської міської ради
[12]К.м.н., завідувачка неврологічного відділення, КП «Волинська обласна клінічна лікарня»
[13]Завідувачка неврологічного відділення, КНП «Смілянська міська лікарня» Смілянської міської ради

[14]Завідувачка неврологічного відділення, лікар-невролог, КНП «Третя Черкаська міська лікарня швидкої медичної допомоги»
[15]Лікар-невролог, КНП «Міська лікарня швидкої медичної допомоги» Кропивницької міської ради
[16]Завідувач неврологічного відділення, КНП «Клеванська лікарня імені Михайла Вервеги» Клеванської селищної ради
[17]Лікар-невролог, КНП «Одеська міська клінічна лікарня № 10» Одеської міської ради
[18]Лікар-невролог, КНП «Ужгородська районна клінічна лікарня» Ужгородської районної ради Закарпатської області
[19]Завідувачка неврологічного відділення, КНП «Вінницька обласна клінічна психоневрологічна лікарня ім. акад. О.І. Ющенка» Вінницької обласної ради
[20]Лікар-невролог, КНП «Вінницька обласна клінічна психоневрологічна лікарня ім. акад. О.І. Ющенка» Вінницької обласної ради
[21]Лікар-невролог, КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги»
[22]Завідувач відділення реанімації та інтенсивної терапії, КНП «Бердянське територіальне медичне об´єднання» Бердянської міської ради
[23]Лікар- невролог, КНП «Новобузька багатопрофільна лікарня» Новобузької міської ради Миколаївської області
[24]Лікар-невролог, КНП «Обласна лікарня інтенсивного лікування м. Маріуполь»
[25]Лікар-невролог, КНП «Київська міська клінічна лікарня № 5» ВО Київської міської ради
[26]Завідувачка неврологічного відділення, КНП «Уманська центральна районна лікарня» Паланської сільської ради
[27]Лікар-невролог, КНП «Уманська центральна районна лікарня» Паланської сільської ради
[28]Лікар-невролог, КНП «Вишгородська центральна районна лікарня» Вишгородської міської ради
[29]Лікар-невролог, КНП «Іванківська центральна районна лікарня» Іванківської селищної ради
[30]Начмед, КНП «Красноградська центральна районна лікарня»
[31]Завідувачка неврологічного відділення, КНП «Мереф´янська центральна районна лікарня» Мереф´янської міської ради
[32]Лікар-невролог, «Нововодолазька центральна лікарня» Нововодолазької селищної ради
[33]Лікар-невролог, КНП «Обласна клінічна лікарня» Харківської обласної ради
[34]Лікар-невролог, КНП « Фастівська центральна районна лікарня» Фастівської міської ради
[35]Завідувач неврологічного відділення, КНП «Васильківська багатопрофільна лікарня інтенсивного лікування» Васильківської міської ради
[36]Завідувач неврологічного відділення, КНП «Міська клінічна лікарня № 16» Дніпровської міської ради
[37]Лікар-невролог, КНП «Старобільська багатопрофільна лікарня» Старобільської міської ради Луганської області
[38]Завідувач неврологічного відділення, КНП «Чортківська центральна міська лікарня» Чортківської міської ради
[39]Завідувачка неврологічного відділення, КНП «Золотоніська багатопрофільна лікарня» Золотоніської міської ради
[40]Завідувачка неврологічного відділення, КНП «Переяславська багатопрофільна лікарня інтенсивного лікування» ПМР, ССР, ТСР, ДСР та ЦСР
[41]Завідувачка неврологічного відділення, КНП «Березанська центральна районна лікарня» Березанської селищної ради
[42]Завідувачка неврологічного відділення, КНП «Чернігівська міська лікарня № 2» Чернігівської міської ради
[43]Лікар-невролог, КНП «Чернігівська міська лікарня № 2» Чернігівської міської ради
[44]Завідувачка неврологічного відділення, КНП «Шепетівська багатопрофільна лікарня» Шепетівської міської ради Хмельницької області
[45]Лікар-невролог, КНП «Шепетівська багатопрофільна лікарня» Шепетівської міської ради Хмельницької області
[46]Завідувач неврологічного відділення, КНП «Полонська міська багатопрофільна лікарня ім. Наталії Савеліївни Говорун» Полонської міської ради
[47]Завідувачка неврологічного відділення КНП «Летичівська багатопрофільна лікарня» Летичівської селищної ради Хмельницького району Хмельницької області
[48]Завідувачка відділення судинної неврології, КНП «Ковельське міськрайонне ТМО» Ковельської міської ради Волинської області
[49]Завідувачка неврологічного відділення, КП «Володимир-Волинське ТМО»
[50]Лікар-невролог, КП «Володимир-Волинське ТМО»
[51]Завідувач обласного інсультного центру, КП «Рівненська обласна клінічна лікарня»
[52]Лікар-невролог обласного інсультного центру, КП «Рівненська обласна клінічна лікарня»
[53]Завідувач неврологічного відділення, КНП «Дубенська міська лікарня» Дубенської міської ради
[54]Лікар-невролог, КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Ужгородської міської ради
[55]Лікар-невролог, КНП «Виноградівська районна лікарня» Виноградівської міської ради Закарпатської області
[56]Лікар-невролог, КНП «Центральна районна лікарня» Калуської міської ради Івано-Франківської області
[57]Лікар-невролог, КНП «Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня» Тернопільської обласної ради
[58]Лікар-невролог, КНП «Міська клінічна лікарня № 16» Дніпровської міської ради
[59]Лікар-невролог, КНП «Міська клінічна лікарня № 4» Дніпровської міської ради
[60]Завідувачка неврологічного відділення, КНП «Коростенська центральна міська лікарня» Коростенської міської ради
[61]Завідувачка неврологічного відділення, КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Сумської міської ради
[62]Завідувачка неврологічного відділення, КНП «Роменська центральна районна лікарня» Роменської міської ради
[63]Лікар-невролог, КНП «Роменська центральна районна лікарня» Роменської міської ради
[64]Завідувачка неврологічного відділення, КНП «Новомосковська центральна регіональна лікарня інтенсивного лікування»
[65]Лікар-невролог, КНП «Херсонська міська клінічна лікарня ім. Є.Є. Карабелеша» Херсонської міської ради
[66]Завідувач неврологічного відділення, КНП «Генічеська центральна лікарня» Генічеської міської ради
[67]Лікар-невролог, КП «Томаківська центральна районна лікарня» Томаківської селищної ради
[68]Лікар-невролог, КП «Марганецька центральна міська лікарня» Марганецької міської ради
[69]Завідувачка неврологічного відділення, КНП «Куп´янська центральна міська лікарня» Куп´янської міської ради Харківської області
[70]Лікар-невролог, КНП «Куп´янська центральна міська лікарня» Куп´янської міської ради Харківської області
[71]Завідувачка неврологічного відділення, Обласне КНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги»

INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
/ORIGINAL RESEARCHES/

УДК 616.832-004.2+616.89-008.454+616.89-008.484 *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.5.2021.238520*

Одінцова Т.А., Копчак О.О.
ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, Україна

Оцінка впливу різних факторів ризику на тяжкість психоемоційних розладів у хворих на розсіяний склероз

Резюме. *Розсіяний склероз — хронічне демієлінізуче захворювання центральної нервової системи, що характеризується не лише фізичною інвалідизацією, а й психоемоційними розладами, серед яких найчастіше зустрічаються депресія та тривога. Метою нашого дослідження була оцінка особливостей впливу соціально-демографічних даних, характеристик захворювання та зовнішніх факторів на депресію та тривогу у пацієнтів з рецидивуюче-ремітуючим розсіяним склерозом. У даній статті виділені основні фактори ризику та характер їх впливу на вказані розлади за допомогою мультифакторіального аналізу, а також продемонстровано, з якою частотою зустрічаються депресія та тривога різного ступеня тяжкості за наявності кожного фактора ризику.*

Ключові слова: *розсіяний склероз; психоемоційні розлади; депресія; тривога; фактори ризику; діагностика*

Вступ

На сьогодні розсіяний склероз (РС) залишається однією з основних причин ураження молодого працездатного населення (2,8 мільйона людей в усьому світі страждають від РС) унаслідок наростаючої фізичної інвалідизації та ментальних розладів [1, 2]. У значної частини пацієнтів з РС відмічаються депресивні та тривожні розлади, що перевищують частоту останніх серед здорового населення [2, 3]. Часто у пацієнтів присутні обидва види розладів [4]. Зазначені вище психоемоційні порушення можуть впливати як одне на одне, так і на рухові розлади, когнітивні функції та соціально-економічну складову життя пацієнта [5], саме тому практикуючому лікарю важливо мати змогу виявити їх на ранніх етапах захворювання.

Метою нашого дослідження була оцінка особливостей психоемоційних розладів у хворих на РС залежно від соціально-демографічних даних (вік, стать, рівень освіти, сімейний статус), характеристик захворювання (тяжкість, тривалість захворювання, когнітивні порушення та розлади сну) та зовнішніх факторів (рівень освіти, сімейний стан, працевлаштування, хобі, паління).

Матеріали та методи

До даного дослідження увійшли 106 пацієнтів з ремітуюче-рецидивуючим типом перебігу розсіяного склерозу (РРРС) (81 жінка та 25 чоловіків віком від 22 до 67 років, середній вік 41,8 ± 10,7 року, тривалість захворювання 10,3 ± 8,5 року). Усім пацієнтам було встановлено діагноз РРРС відповідно до критеріїв Мак-Дональда 2017 р. [6].

Усім пацієнтам проводилося стандартне клінічне (анамнез захворювання та життя), неврологічне обстеження, оцінка психоемоційного стану та когнітивних функцій із застосуванням нейропсихологічних опитувальників, аналіз лабораторних показників (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, ТТГ), полімеразна ланцюгова реакція на виявлення COVID-19 (у всіх учасників був негативний результат)

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Одінцова Тетяна Анатоліївна, асистент кафедри неврології, психіатрії та фізичної реабілітації, ПВНЗ «Київський медичний університет», вул. Бориспільська, 2, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: t.odintsova@kmu.edu.ua; контактний тел.: +38 (068) 972 38 08.
For correspondence: Tetiana Odintsova, Assistant at the Department of Neurology, Psychiatry and Physical Rehabilitation, PHEE «Kyiv Medical University», Boryspilska st., 2, Kyiv, 02099, Ukraine; e-mail: t.odintsova@kmu.edu.ua; phone: +38 (068) 972 38 08.
Full list of authors information is available at the end of the article.

та МРТ головного мозку. Ступінь фізичної інвалідизації у хворих був оцінений за допомогою шкали EDSS Куртцке (Expanded Disability Status Scale) [7]: легкий ступінь інвалідизації відповідав значенням від 1 до 3,5 бала; середній ступінь — від 4 до 6, тяжкий ступінь інвалідизації — від 6,5 до 8 балів. Наявність депресії та ступінь вираженості останньої у пацієнтів оцінювали за допомогою шкали депресії Бека (Beck Depression Inventory, BDI), що включає 21 пункт. Відповідно до шкали депресії Бека, 0–9 балів свідчать про відсутність депресії, 10–18 балів вказують на наявність депресії легкого ступеня, 19–29 балів — помірного ступеня та 30–63 бали — тяжкого ступеня [8]. За допомогою шкали тривоги Гамільтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A) оцінювали ступінь вираженості тривоги за такою градацією: 0–13 — відсутність, 14–17 — легка, 18–24 — помірна, 25–30 — виражена тривога [9]. Якість сну вивчали за допомогою Піттсбурзького опитувальника на визначення індексу якості сну (PSQI), який оцінює наявність порушень сну у 19 питаннях за такими показниками: латентність сну, тривалість сну, розлади сну та денна дисфункція. Відповідно до результатів тесту, 0–15 балів вказують на відсутність розладів сну, 16–25 — легкі, 26–35 — помірні та 36–45 — виражені порушення сну [10]. Для оцінки когнітивних показників використано Монреальську шкалу оцінки когнітивного статусу (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), відповідно до якої 30–26 балів — відсутність когнітивних порушень, 25–19 — помірні, < 18 балів — виражені когнітивні порушення [11].

Критеріями виключення для даного дослідження були: вік молодше 18 років, стадія загострення, вагітність. Усі учасники дослідження підписали інформовану згоду, затверджену етичним комітетом установи.

Статистичний аналіз проведено з використанням Graph Pad Prism, версія 9, Statistica 12.5.192.5 та Microsoft Excel 2003. Вірогідність різниці між середніми кількісними значеннями двох вибірок визначали за коефіцієнтом Стьюдента (t). Для перевірки статистичних гіпотез про різницю абсолютних і відносних частот, часток і відношень у двох незалежних вибірках використовувався критерій хі-квадрат (χ^2). Для з'ясування характеру та ступеня взаємозв'язку між різними показниками визначався коефіцієнт парної кореляції (r). Вірогідним вважався показник $p < 0,05$.

Результати

Учасники дослідження мали такі скарги: пригнічений настрій, нав'язливі думки, страх майбутнього, постійне психологічне напруження, втрата інтересів, зниження пам'яті, зниження ефективності професійної діяльності, втома, зниження активності у побутових справах, розлади сну.

Відповідно до результатів обстеження за шкалою Бека, депресія була відсутня у 52 (49 %) хворих, у 38 (36 %) була депресія легкого ступеня та у 16 (15 %) — помірного. Серед усіх обстежених переважали пацієнти без ознак депресії ($p < 0,0001$) (рис. 1). Відсутність депресії вірогідно частіше зустрічалась серед пацієнтів без розладів сну ($p = 0,0012$), у той час як депресія помірного ступеня частіше зустрічалась у пацієнтів, які страждали від розладів сну ($p = 0,0337$). Серед безробітних пацієнтів з РРРС частіше була наявна депресія помірного ступеня, ніж у працевлаштованих ($p = 0,0033$). Під час дослідження було встановлено позитивний вплив інтелектуальних або розвиваючих дрібну моторику кистей та спортивних хобі пацієнтів на вираженість їх психоемоційних розладів. Зокрема, серед учасників з наявністю таких хобі вірогідно рідше спостерігалися депресія легкого ($p = 0,0299$) та помірного ступеня ($p = 0,0367$).

Згідно з результатами обстеження за шкалою тривоги Гамільтона, у 33 (31 %) пацієнтів була відсутня тривога, у 16 (15 %) — наявна тривога легкого, у 24 (23 %) — помірного та у 33 (31 %) — тяжкого ступеня. Отже, у даній вибірці переважали хворі без ознак тривоги та з тривогою тяжкого ступеня ($p = 0,0176$) (рис. 2). Відсутність тривоги частіше відмічалась у пацієнтів без розладів сну ($p = 0,0036$), у той час як тривогу тяжкого ступеня частіше діагностували у хворих з розладами сну ($p < 0,0001$), без вищої освіти ($p = 0,0342$) та самотніх ($p = 0,0347$).

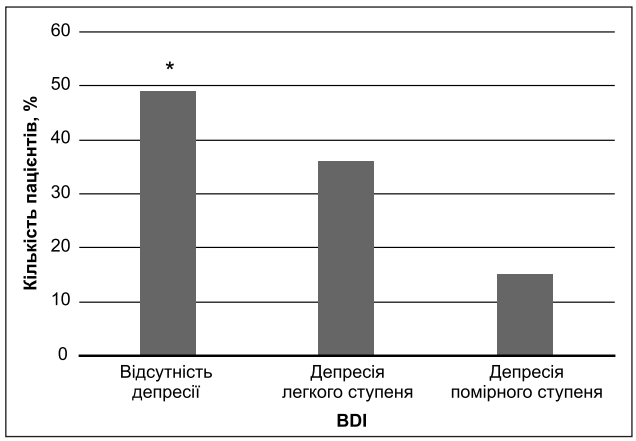


Рисунок 1. Частота наявності депресії різного ступеня тяжкості в обстеженій групі (* — p < 0,0001)

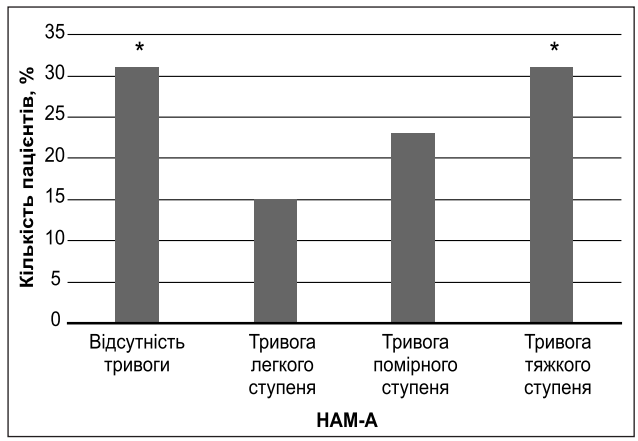


Рисунок 2. Частота наявності тривоги різного ступеня тяжкості в обстеженій групі (* — p = 0,0176)

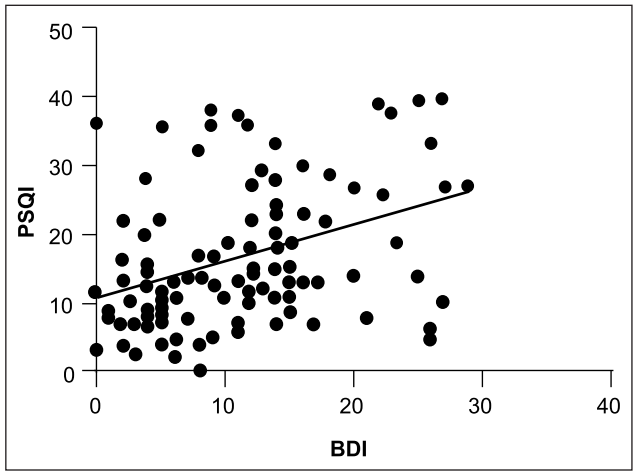


Рисунок 3. Залежність між ступенем вираженості депресії та наявністю розладів сну у пацієнтів з РРРС

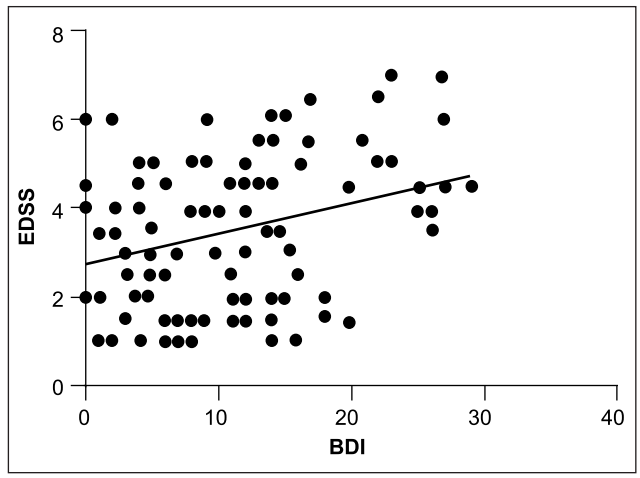


Рисунок 4. Залежність між балом за шкалою BDI та балом за EDSS серед учасників дослідження

Мультифакторіальний аналіз було проведено з метою виділення основних факторів впливу на психоемоційні розлади у хворих з РРРС: вік, стать, тривалість захворювання, дебют захворювання, кількість загострень, рівень освіти, сімейний стан, тютюнопаління, наявність хобі, бал за EDSS, BDI (лише для перевірки впливу на вираженість тривожності), HAM-A (лише для перевірки впливу на вираженість депресії), MoCA та PSQI. Згідно з отриманими результатами, у пацієнтів з РРРС на вираженість депресії вірогідно впливали: когнітивні порушення ($p = 0,0070$), тривога ($p = 0,0107$), розлади сну ($p = 0,0291$), бал за EDSS ($p = 0,0379$); у той час як на вираженість тривоги — наявність розладів сну ($p = 0,0033$), депресії ($p = 0,0107$).

В обстеженій групі пацієнтів виявлено позитивний кореляційний зв'язок між балом за шкалою депресії Бека та балом за шкалою тривоги Гамільтона ($r = 0,44$; $p < 0,0001$), балом за PSQI ($r = 0,38$; $p < 0,0001$) (рис. 3), балом за EDSS ($r = 0,31$; $p = 0,0012$) (рис. 4), кількістю загострень ($r = 0,22$; $p = 0,0228$) та негативний кореляційний зв'язок між балом за шкалою Бека та балом за шкалою MoCA ($r = -0,3$; $p = 0,0015$) (рис. 5). Отже, у пацієнтів з РРРС тяжкість депресії вірогідно позитивно корелювала з тяжкістю тривоги, вираженістю розладів сну, тяжкістю інвалідизації, кількістю загострень та негативно — зі ступенем тяжкості когнітивних розладів. У той же час не знайдено вірогідного зв'язку між вираженістю депресії в обстежених хворих та віком, тривалістю захворювання, віком дебюту.

Серед обстежених пацієнтів з РРРС позитивний кореляційний зв'язок встановлено між ступенем вираженості тривоги та тяжкістю розладів сну ($r = 0,44$; $p < 0,0001$) (рис. 6), вираженістю депресії ($r = 0,44$; $p < 0,0001$) та тяжкістю інвалідизації за EDSS ($r = 0,24$; $p = 0,0130$) (рис. 7). Відсутність тривоги частіше відмічалась у пацієнтів без розладів сну ($p = 0,0036$), а тривога тяжкого ступеня частіше зустрічалась у хворих з розладами сну ($p < 0,0001$), без вищої освіти ($p = 0,0342$) та неодружених ($p = 0,0347$). У той же час не виявлено вірогідного взаємозв'язку між тяжкістю тривоги у хворих та вираженістю когнітивних порушень, віком, статтю, тривалістю захворювання, віком дебюту та кількістю загострень.

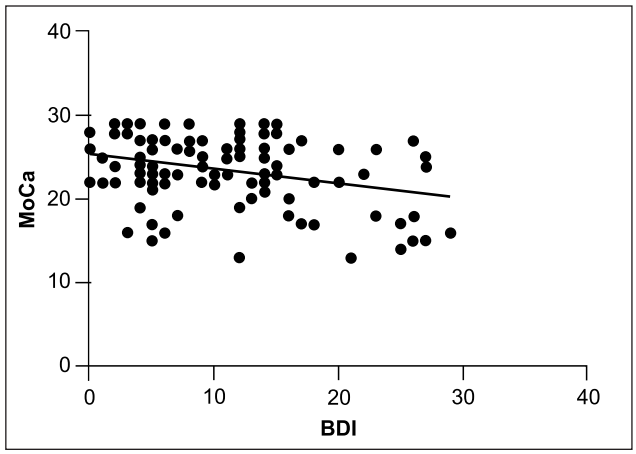


Рисунок 5. Залежність між балом за шкалою BDI та балом за шкалою MoCa у пацієнтів з РРРС

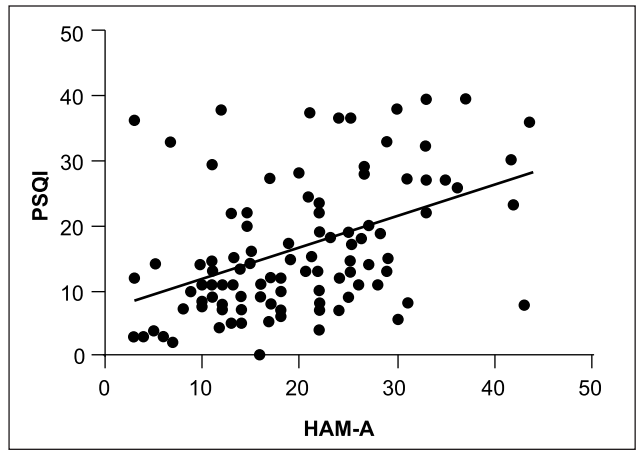


Рисунок 6. Залежність між балом за шкалою HAM-A та балом за PSQI у пацієнтів з РРРС

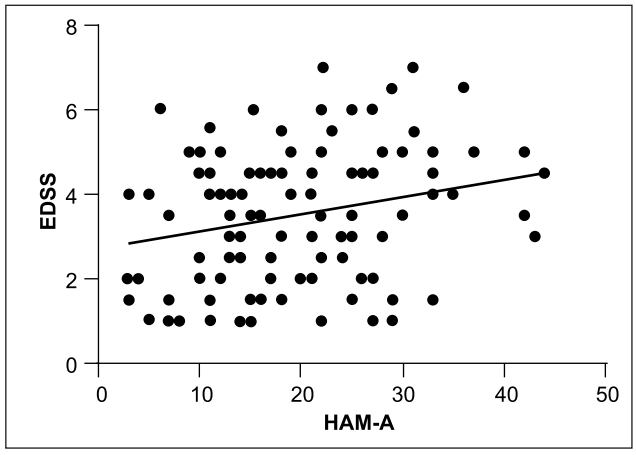


Рисунок 7. Залежність між балом за шкалою HAM-A та балом за EDSS серед учасників дослідження

Обговорення

В окремих дослідженнях встановлено вірогідний взаємовплив тривоги та депресії, який значно погіршує якість життя пацієнтів з РС [5], що узгоджується з результатами нашого дослідження: встановлено прямий кореляційний зв'язок між вираженістю депресії та тривоги у хворих з РРРС. Дані D.A. Lamis et al. свідчать про те, що наявність когнітивних порушень та розладів сну була асоційована з розвитком депресії у хворих на РС [12], що було підтверджено отриманими нами результатами: виявлено вірогідну залежність між вираженістю депресії та вищезгаданими розладами. Виявлений прямо пропорційний вірогідний зв'язок між вираженістю тривоги та тяжкістю розладів сну серед обстежених пацієнтів також узгоджується з даними останніх досліджень щодо наявності асоціації між розладами сну та ступенем вираженості тривоги у хворих на РС [13].

У деяких роботах зазначено, що психоемоційні розлади впливають на ступінь інвалідизації, проте депресія має більший вплив [4, 5], що підтверджено також результатами нашого дослідження, у якому між балом за шкалою Бека та балом за шкалою EDSS виявлено прямий кореляційний зав'язок більшої сили, ніж такий між балами за шкалою тривоги Гамільтона та EDSS.

Нами не встановлено залежності між тривалістю захворювання та ступенем вираженості як депресії, так і тривоги, водночас тяжка тривога частіше зустрічалась серед неодружених пацієнтів з рецидивуюче-ремітуючим РС, що не суперечить результатам досліджень останніх років [14]. P. Główczyński et al. стверджують, що у хворих на РС тривожність та депресія частіше зустрічаються серед жінок [15], у той же час нами в обстеженій вибірці хворих не виявлено такої закономірності.

Згідно з даними S.K. Conroy et al., ранній вік дебюту РС часто асоційований з розвитком депресії [3], у той же час у нашому дослідженні не виявлено вірогідного кореляційного зв'язку між віком дебюту та ступенем вираженості депресії.

Відповідно до даних літератури, відсутність вищої освіти та шкідливі звички більше впливають на вираженість депресії, ніж тривоги [16, 17]. Серед обстежених нами пацієнтів з РРРС без вищої освіти вірогідно частіше зустрічалась тривога тяжкого ступеня, що узгоджується з даними інших дослідників [18], водночас вираженість депресії в обстежених пацієнтів не залежала від цього фактора, тютюнопаління також не впливало на психоемоційні розлади.

Деякі автори зазначають, що відсутність роботи може поглиблювати прояви депресії [4, 19], у нашому дослідженні також відзначено, що депресія помірного ступеня частіше спостерігалась серед безробітних хворих з РРРС. Відповідно до отриманих нами результатів, встановлено позитивний вплив хобі на вираженість депресивних розладів, що узгоджується з даними інших дослідників [20].

Висновки

Хворі на розсіяний склероз часто страждають від психоемоційних розладів, серед яких частіше зустрічається тривожність, у той же час депресія більшою мірою негативно впливає на загальний стан та соціальну адаптацію таких пацієнтів. При рецидивуюче-ремітуючому типі перебігу ступінь вираженості депресії був пов'язаний з наявністю когнітивних порушень, розладів сну та тривоги. Депресія частіше зустрічалась серед безробітних та у пацієнтів без хобі і мала пряму залежність від наростання ступеня інвалідизації та кількості загострень. А на вираженість тривоги найбільше впливали розлади сну. Рівень інвалідизації, рівень освіти та сімейний стан також були асоційовані з наявністю тривоги у пацієнтів з рецидивуюче-ремітуючим типом перебігу. Беручи до уваги основні та додаткові фактори ризику розвитку психоемоційних розладів, можна запобігти їх появі у пацієнта вже на ранніх етапах захворювання та підібрати і вчасно призначити адекватне лікування.

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

Список літератури

1. Walton V., King R., Rechtman L., Kaye W., Leray E., Marrie R.A. et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. Multiple Sclerosis Journal. 2020. Vol. 14. P. 1816-1821. DOI: 10.1177/1352458520970841.

2. Lakin L., Davis B.E., Binns C.C. et al. Comprehensive Approach to Management of Multiple Sclerosis: Addressing Invisible Symptoms — A Narrative Review. Neurol. Ther. 2021. Vol. 10. P. 75-98. DOI: 10.1007/s40120-021-00239-2.

3. Conroy S.K., Brownlowe K.B., McAllister T.W. Depression Comorbid With Stroke, Traumatic Brain Injury, Parkinson's Disease, and Multiple Sclerosis: Diagnosis and Treatment. Focus (American Psychiatric Publishing). 2020. Vol. 18(2). P. 150-161. DOI: 10.1176/appi.focus.20200004.

4. Gill S., Santo J., Blair M., Morrow S.A. Depressive Symptoms Are Associated With More Negative Functional Outcomes Than Anxiety Symptoms in Persons With Multiple Sclerosis. The Journal of Neuropsychiatry. 2019. Vol. 31(1). P. 37-42. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.18010011.

5. Ayache S.S., Chalah M.A. Fatigue and Affective Manifestations in Multiple Sclerosis — A Cluster Approach. Brain Sci. 2019. Vol. 10(1). P. 10. DOI: 10.3390/brainsci10010010.

6. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., Carroll W.M., Coetzee T., Comi G. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet Neurology. 2018. Vol. 17. P. 162-173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.

7. Kurtzke J.F. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983. Vol. 3. P. 1444-1452. DOI: 10.1212/WNL.33.11.1444.

8. Beck A., Ward S.T., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Archives of General Psychiatry. 1961. Vol. 4. P. 561-571.

9. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. Br. J. Med. Psychol. 1959. Vol. 32. P. 50-55.

10. Buysse D.J., Reynolds C.F. 3rd, Monk T.H., Berman S.R., Kupfer D.J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989. Vol. 28(2). P. 193-213.

11. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J. Am. Geriatr. Soc. 2005. Vol. 53. P. 695-699.

12. Lamis D.A., Hirsch J.K., Pugh K.C., Topciu R., Nsamenang S.A., Goodman A., Paul R., Duberstein P.R. Perceived cognitive deficits and depressive symptoms in patients with multiple sclerosis: Perceived stress and sleep quality as mediators. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2018. Vol. 25. P. 150-155. DOI: 10.1016/j.msard.2018.07.019.

13. Akin Y.A., Polat B.S.A. Sleep disorders in multiple sclerosis. Gulhane Med. J. 2021. Vol. 63. P. 141-146. DOI: 10.424/gulhane.galenos.2021.1471.

14. Knapik A., Krzystanek E., Szefler-Derela J., Siuda J., Rottermund J., Plinta R., Brzęk A. Affective Disorder and Functional Status as well as Selected Sociodemographic Characteristics in Patients with Multiple Sclerosis, Parkinson's Disease and History of Stroke. Medicina (Kaunas). 2020. Vol. 56(3). P. 117. DOI: 10.3390/medicina56030117.

15. Główczyński P., Zając M., Błachut M., Brzoza K.A.B. Psychiatric Disorders in Course of Multiple Sclerosis. Wiadomości Lekarskie. 2020. Vol. 8. P. 1780-1784. DOI: 10.36740/WLek202008135.

16. Hanna M., Strober L.B. Anxiety and depression in Multiple Sclerosis (MS): Antecedents, consequences, and differential impact on well-being and quality of life. Mult. Scler. Relat. Disord. 2020. Vol. 44. P. 102261. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102261.

17. Ozdogar A.T., Kahraman T., Ozakbas S. Smoking is associated with walking, fatigue, depression, and health-related quality of life in persons with multiple sclerosis. Tobacco Induced Diseases. 2018. Vol. 16(3). P. 21. DOI: 10.18332/tid/94759.

18. Pham T., Jetté N., Bulloch A.G.M., Burton J.M., Wiebe S., Patten S.B. The prevalence of anxiety and associated factors in persons with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2018. Vol. 19. P. 35-39. DOI: 10.1016/j.msard.2017.11.003.

19. Karimi S., Andayeshgar B., Khatony A. Prevalence of anxiety, depression, and stress in patients with multiple sclerosis in Kermanshah-Iran: a cross-sectional study. BMC Psychiatry. 2020. Vol. 20. P. 166. DOI: 10.1186/s12888-020-02579-z.

20. Turner A.P., Hartoonian N., Hughes A.J., Arewasikporn A., Alschuler K.N., Sloan A.P., Ehde D.M., Haselkorn J.K. Physical activity and depression in MS: The mediating role of behavioral activation. Disabil. Health J. 2019. Vol. 12(4). P. 635-640. DOI: 10.1016/j.dhjo.2019.04.004.

Отримано/Received 18.08.2021
Рецензовано/Revised 30.08.2021
Прийнято до друку/Accepted 06.09.2021

Information about authors
T.A. Odintsova, Assistant at the Department of Neurology, Psychiatry and Physical Rehabilitation, Private Higher Education Institution "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine; e-mail: t.odintsova@kmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0003-2455-6778
O.O. Kopchak, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Private Higher Education Institution "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.kopchak@kmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0003-2666-0616

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.

T.A. Odintsova, O.O. Kopchak
Private Higher Education Institution "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine

Assessment of the influence of various risk factors on the severity of psycho-emotional disorders in patients with multiple sclerosis

Abstract. Multiple sclerosis is an insidious disabling, both physically and mentally, demyelinating disease of the central nervous system. People with multiple sclerosis, apart from the classic manifestations, can also experience depression and anxiety. The study was aimed to assess peculiarities of influence of socio-demographic, external factors, and characteristics of the disease on depression and anxiety among patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. The following article highlights the main risk factors and their ways of influence on the aforementioned disorders, distinguished by the multifactorial analysis. Also, it estimates the frequency of different severity levels of either depression or anxiety depending on the presence of each risk factor.

Keywords: multiple sclerosis; psycho-emotional disorders; depression; anxiety; risk factors; diagnosis

«Аксімед» завжди попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ ПОЛІСОМНОГРАФІЮ

AKSIMED.UA • 044 390 00 55

КВЕРТИН • КОРВІТИН®

Кверцетин у двох лікарських формах

ЗАХИЩАЄ СУДИНИ – РЯТУЄ ЖИТТЯ

жувальні таблетки

ліофілізат для розчину для ін'єкцій

- максимальна біодоступність завдяки вмісту пектину[1]
- чинить імуномодулюючу дію[4, 5]
- має потужну антиоксидантну та капіляростабілізуючу дію[1, 2]

- чинить кардіопротективну дію при ішемічному і реперфузійному ураженні серця[2]
- нормалізує церебральну гемодинаміку при ішемічних ураженнях[3]
- зменшує коефіцієнт асиметрії мозкового кровообігу при ішемічному інсульті[3]

ПОЛІПШУЄ ПЕРЕБІГ ПНЕВМОНІЇ ПРИ COVID-19[5]

1. М. Арефьева. Влияние кверцетина на кардиометаболические факторы риска. Практична ангіологія. 7-8 (56-57) 2012. 2. А. Н. Пархоменко. Клиническая эффективность внутривенной формы кверцетина у больных острым инфарктом миокарда при проведении тромболитической терапии: реализация концепции открытой коронарной артерии. Ліки України. № 10 (39) 2000. 3. С. М. Виничук. Применение нового отечественного препарата Корвитин в лечении острого ишемического инсульта. Практична ангіологія №4 (33) 2010. 4. Зупанець І.А., Голубовська О.А. Перспективи вивчення застосування препаратів кверцетину в лікуванні COVID-19. УМЧ. 2(1) (136) – III/IV 2020. 5. Голубовська О.А., Зупанець І.А., Копча В.С. Відкрите, багатоцентрове, рандомізоване дослідження з вивчення ефективності препарату Корвітин®, порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 0,5 г, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» з наступним застосуванням препарату Квертин, таблетки жувальні по 40 мг, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» у пацієнтів з пневмонією, асоційованою з 2019-nCoV гострою респіраторною хворобою, на фоні базової терапії. 2021.

Скорочена інформація про лікарський засіб КОРВІТИН®. Склад: 1 флакон містить корвітину, який є комплексом кверцетину з повідоном, 0,5 г. Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Капіляростабілізуючі засоби. Код АТС C05C X. Показання. Комплексна терапія при: інфаркті міокарда; декомпенсації ХСН; ішемічному інсульті; транзиторних ішемічних атаках; реперфузійному синдромі. У складі комплексного лікування пневмонії, яка викликана коронавірусною інфекцією COVID-19, у дорослих. Спосіб застосування та дози. Вводити в/в краплинно (дозування див. в інструкції для медичного застосування). Упаковка. По 5 флаконів у касеті, по 1 касеті у пеналі. Категорія відпуску. За рецептом. Р.П. МОЗ України № UA/8914/01/01 від 26.04.2018.

Скорочена інформація про лікарський засіб КВЕРТИН. Склад: 1 таблетка містить кверцетину (у перерахуванні на 100 % суху речовину) – 40 мг. Лікарська форма. Таблетки жувальні. Фармакотерапевтична група. Ангіопротектори. Інші капіляростабілізуючі засоби. Код АТХ C05C X. Показання. У складі комплексного лікування: ішемічної хвороби серця; стенокардії напруження II–III функціонального класу; в ранньому відновлювальному періоді після перенесеного ішемічного інсульту головного мозку у дорослих; пневмонії, яка викликана коронавірусною інфекцією COVID-19, у дорослих; нейроциркуляторної дистонії. Спосіб застосування та дози. Препарат застосовувати всередину за 30 хвилин до прийому їжі. Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в пачці. Категорія відпуску. Без рецепта. Р.П. МОЗ України UA/0119/02/01 від 26.04.2018.

Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41- 23; (044) 497-71- 40.

БХФЗ

INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
/ORIGINAL RESEARCHES/

УДК 616.133:616-005.8:616.831-005.4-036.11 *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.5.2021.238521*

Прокопів М.М.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Клініко-нейровізуалізаційний аналіз каротидних інфарктів у гострий період ішемічного інсульту

Резюме. ***Актуальність.*** *Оцінка клінічних проявів у пацієнтів із гострим передньоциркулярним інфарктом має важливе значення для верифікації вогнища ураження, вибору програми лікування, прогнозування наслідків інсульту.* ***Мета дослідження:*** *дослідити клініко-неврологічні та нейровізуалізаційні особливості лакунарних і нелакунарних каротидних інфарктів у гострому періоді ішемічного інсульту та оцінити їх короткострокові наслідки.* ***Матеріали та методи.*** *Проведений клініко-радіологічний аналіз особливостей каротидних інфарктів у 540 хворих із гострим ішемічним інсультом, які були розподілені на дві групи: у 155 пацієнтів верифікували інфаркти в ділянці кори і білої речовини головного мозку в руслі васкуляризації передньої та середньої мозкової артерії; у 385 хворих інфарктні вогнища виявляли в ділянці глибоких відділів півкуль головного мозку (підкірково-капсулярні інфаркти).* ***Результати.*** *Проведений клініко-нейровізуалізаційний аналіз хворих з ішемічним інсультом у руслі васкуляризації кіркових гілок передньої та середньої мозкової артерій передньоциркулярного басейну показав, що гостре порушення мозкового кровообігу спричиняло розвиток у 89 (57,4 %) пацієнтів малих кортикальних інфарктів і в 65 (41 %) — лакунарних інфарктів; в 1 (0,7 %) хворого з оклюзією проксимального відділу передньої мозкової артерії — тотального інфаркту. Ішемічні інфаркти глибоких відділів мозку каротидного басейну в більшості випадків були зумовлені тромботичними або емболічними наслідками атеросклерозу артерій великого калібру (макроангіопатії), ураженням судин дрібного калібру (мікроангіопатії), а також кардіоемболією. Описана неврологічна клініка інфарктів різної локалізації, що визначалася локалізацією вогнища ураження, його розміром.* ***Висновки.*** *Отримані результати показали, що наслідки передньоциркулярних інфарктів були зумовлені локалізацією ураження артеріальної території, калібром інфарктзалежної артерії, розміром інфарктного вогнища. Здебільшого ці чинники визначали фонову тяжкість неврологічного дефіциту після розвитку гострого ішемічного інсульту.*

Ключові слова: *інфаркти каротидного басейну; патогенетична класифікація передньоциркулярних інфарктів; нейровізуалізація; період спостереження; наслідки*

Вступ

У структурі гострих порушень мозкового кровообігу провідне місце займають ішемічні інсульти [1, 2]. Вони спричиняють розвиток інфарктів, тобто вогнищевого ураження речовини мозку, характеризуються загибеллю усіх тканинних елементів — нейронів та клітин нейроглії. Інфаркти можуть виникати в різних відділах мозку. За даними патоморфологічного дослідження, найчастіше (75 %) вони виявляються в басейні середньої мозкової артерії та дуже рідко (5 %) — у басейні передньої мозкової артерії [3]. За даними секційних розтинів, частота інфарктів у каротидному басейні в 4 рази перевищує таку в басейні артерій задньої циркуляції. За даними клініко-неврологічних досліджень, частота півкульних інфарктів у каротидній системі значно (за деякими

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Прокопів Марія Мирославівна, доктор медичних наук, доцент кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, бульвар Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, тел. +38 (044) 234-60-74; e-mail: prokopivmm@gmail.com; тел.: +38 (066) 268-35-27
For correspondence: Maria M. Prokopiv, MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Neurology, O.O. Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, Ukraine, +38 (044) 234-60-74; e-mail: prokopivmm@gmail.com, phone +38 (066) 268-35-27

статистичними дослідженнями, у 5–6 разів) перевищує частоту інфарктів у вертебробазилярній системі [4]. Доволі велика частота множинних інфарктів (18–20 %), розташованих у різних відділах головного мозку, що кровопостачаються каротидною і вертебробазилярною системами.

В Україні у 2019 році зареєстровані 127 тис. мозкових інсультів, 70 % із них — ішемічні. Порівняно з 2012 роком (111 615 випадків) показник захворюваності на мозковий інсульт зріс і різко контрастує з показниками західноєвропейських країн [5].

З огляду на наведені дані для глибшого розуміння неврологічної клініки каротидних інфарктів та ідентифікації вогнища ураження важливе значення має знання особливостей кровопостачання їх судинних територій.

Як відомо, головний мозок забезпечують кров'ю дві парні магістральні артерії голови — внутрішні сонні (ВСА) та хребтові (ХА). Дві третини всієї кількості крові постачають у мозок внутрішні сонні артерії, одну третину — хребтові артерії. Перші утворюють передню каротидну систему, другі — задню вертебробазилярну систему [6].

Внутрішні сонні артерії входять у порожнину черепа крізь внутрішній отвір сонного каналу скроневої кістки, вступають у кавернозний синус (sinus cavernosus), де утворюють S-подібний вигин. Ця частина ВСА отримала назву сифона, або кавернозної частини. Після виходу із кавернозної частини ВСА «проколює» тверду мозкову оболонку, робить новий вигин випуклістю вперед, тут від неї відходить перша гілка — очна артерія (a.ophthalmica). Латерально від перехрестя зорових нервів ВСА розділяється на дві кінцеві гілки: *передню (ПМА) і середню мозкові артерії (СМА)*. Вони забезпечують кровопостачання більшої частини головного мозку [7, 8].

Передня мозкова артерія васкуляризує передній відділ лобної частки і внутрішню поверхню півкулі до тім'яно-потиличної борозни. Термінальні гілки її досягають випуклої поверхні півкуль мозку в ділянці верхньої частини центральних, першої та другої лобних звивин, де утворюють анастомози з гілками середньої мозкової артерії, а в ділянці клина (cuneus) — із гілками задньої мозкової артерії (ЗМА).

Від СМА (a.cerebri media) у центральній борозні відходить від 6 до 8 стріарних гілок (aa.striatae), які васкуляризують глибокі відділи півкуль великого мозку (підкіркові ядра, більшу частину внутрішньої капсули). Необхідно зазначити, що в підкірковій ділянці анастомозів артерій немає зовсім, унаслідок чого за умови ураження однієї з артерій у ділянці її кровопостачання настають необоротні зміни тканини мозку. У подальшому СМА розділяється на кінцеві гілки, які кровопостачають значну частину кори лобної, тім'яної і скроневої часток [9].

Отже, у передній каротидній системі розрізняють три групи артерій, які мають різні структурні та функціональні характеристики:

— магістральні, або регіонарні, судини — це внутрішні сонні артерії в екстра- та інтракраніальному відділах;

— великі за діаметром внутрішньомозкові артерії — передня і середня мозкові артерії, які є гілками внутрішньої сонної артерії; обидві передні мозкові артерії з'єднує *передня сполучна артерія*, а середні та задні мозкові артерії — *задня сполучна артерія*;

— дрібні за діаметром *глибокі перфорантні артерії*, та *поверхневі перфорантні артерії м'якої мозкової оболонки*, які здебільшого є кінцевими гілками.

Унаслідок з'єднання між собою каротидних і вертебробазилярних басейнів на нижній поверхні півкуль великого мозку утворюється замкнена система — *артеріальне (вілізієве) коло великого мозку*.

Наявність у передньому каротидному басейні артерій різного калібру з відмінною будовою й неоднаковими зонами кровопостачання в разі розвитку гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу (ГПМК) визначають локалізацію вогнища ураження, його розміри та клінічний перебіг передньоциркулярних інфарктів.

Патологічні процеси, що спричиняють їх ураження і розвиток ішемічних інсультів, різні. Атеросклеротичні бляшки, які є джерелом тромбоемболії, здебільшого уражають великі (дугу аорти) та середні за діаметром артерії в місцях їх поділу (біфуркація сонної артерії), звивистості (сифон сонної артерії) або злиття. Натомість мало страждає від атеросклерозу ВСА дистальніше від аорти й до сифона, а також основні мозкові артерії дистальніше від вілізієвого кола. Тому оклюзія СМА виникає частіше внаслідок емболії, ніж локального тромбозу на місці атеросклеротичної бляшки. Кардіогенні та артеріо-артеріальні емболи рідко сягають дрібних глибоких перфорантних артерій. Патологічні зміни цих артерій здебільшого спричиняють процеси, що зумовлюють облітерацію просвіту судин внаслідок плазморагій, фібриноїдного некрозу, мікрогіалінозу та склеротичних змін судинних стінок [6].

Патогенетична класифікація інфаркту характеризує механізми розвитку ГПМК, локалізацію вогнища ураження, його розміри [10]. Згідно з цією класифікацією виділяють такі форми інфаркту мозку передньої циркуляції:

— *територіальний інфаркт*, зумовлений тромботичною або тромбоемболічною закупоркою русла артерій великого і середнього калібру (макроангіопатії), неврологічна симптоматика відповідає ураженню основних судинних басейнів; у разі закупорки ВСА всередині черепа або закупорки русла передньої або середньої мозкової артерії виникає тотальний інфаркт;

— *інфаркт у кінцевих гілках великих артерій мозку або в межових зонах* — територіях, васкуляризованих дистальними артеріями малого калібру із сусідніх судинних басейнів; виділяють два типи межових зон, тобто територій із функціональними анастомозами між системами двох різних мозкових артерій (напри-

клад, між ПМА і СМА, ЗМА і СМА); друга зона — це поверхневі кіркові артерії та глибокі гілки СМА, що досягають кіркових гілок артерій, але не анастомозують із ними, їх ураження зумовлює розвиток *малих кортикальних інфарктів*;

— *лакунарні інфаркти у ділянці внутрішньої капсули або в білій речовині півкуль великого мозку* (семіовальному центрі, променистому пучку) зумовлені патологією дрібних за діаметром пенетрувальних артерій і локальними порушеннями кровотоку в ділянці мікроангіопатій у разі артеріальної гіпертензії та цукрового діабету.

Точність і вірогідність діагнозу півкульного інфаркту, що ґрунтується на певній території артеріального кровопостачання, не підлягає сумніву, оскільки спостерігається тісний зв'язок вонищевих неврологічних симптомів із басейном русла ураженої артерії. Нейровізуалізаційне обстеження пацієнта дозволяє точно верифікувати топографію півкульного інфаркту й відповідну йому артеріальну територію, залучену до патологічного процесу.

З огляду на наведені дані проведення клініко-радіологічного аналізу каротидних інфарктів у гострому періоді ішемічного інсульту дозволить визначати вихідний рівень неврологічного дефіциту, локалізацію та розмір вогнища ураження, тобто визначити форму інфаркту мозку, ідентифікувати ділянку артеріального ураження, що має важливе значення для оцінки клінічної ситуації, визначення плану та послідовності термінових лікувальних заходів.

Мета дослідження — дослідити клініко-неврологічні та нейровізуалізаційні особливості лакунарних і нелакунарних каротидних інфарктів у гострому періоді ішемічного інсульту й оцінити їх короткострокові наслідки.

Матеріали та методи

Проведене комплексне клініко-неврологічне й нейровізуалізаційне обстеження 540 хворих з ішемічним інсультом, госпіталізованих у неврологічні відділення клінік м. Києва через 6–24 год після появи перших симптомів, із них 247 (45,7 %) чоловіків і 293 (54,3 %) жінки, віком від 24 до 88 років (середній вік — 69,4 ± 12,1 року) із підтвердженим за допомогою МРТ діагнозом гострого каротидного інфаркту в передньоциркулярному басейні.

Клініко-неврологічне обстеження включало вивчення чинників ризику та темпу розвитку інсульту, оцінку загального стану пацієнта, соматичне обстеження.

Ступінь порушення неврологічних функцій оцінювали на момент госпіталізації пацієнта та в динаміці за шкалою NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), порушення повсякденної життєдіяльності — за модифікованою шкалою Ренкіна (мШР), ступінь соціальної дезадаптації пацієнта — за індексом Бартел (ІБ). Обсяг і відновлення неврологічних функцій визначали на 21-шу добу курації хворих. Критерієм сприятливого наслідку вважали досягнення на тлі терапії показника мШР 0–2 бали, несприятливого — 4–5 балів, фатальні наслідки — 6 балів. Ступінь дезадаптації пацієнта визначали згідно з ІБ: мінімальний — ≥ 95 балів, помірний — 94–75 балів, середній — 74–50, тяжкий — < 50 балів. Функціональний стан магістральних артерій голови в екстракраніальному відділі та інтракраніальних артерій досліджували за допомогою транскраніальної допплерографії і триплексного допплерівського сканування. Локалізацію та розмір інфарктного вогнища верифікували за допомогою МРТ-дослідження головного мозку, що виконували в стандартних Т1-, Т2-режимах і дифузійно-зваженому режимі. Використовували також мультидетекторну спіральну комп'ютерну (МСК) томографію. Розмір вогнища інфаркту визначали за формулою [11]:

$$V = 0{,}52 \times A \times D \times C,$$

де V — об'єм вогнища ураження; A, B, C — його діаметри, 0,52 — коефіцієнт для підрахунку неправильного еліпсоїда.

Особливості та закономірності відновлення втрачених неврологічних функцій оцінювали з урахуванням позитивної динаміки показників клінічних шкал інсульту. Первинною кінцевою точкою оцінки короткострокових наслідків інсульту були функціональні показники: повне відновлення неврологічних функцій (одужання): мШР = 0–2 бали, ІБ ≥ 95 балів; помірне функціональне відновлення: мШР ≤ 2 балів, ІБ ≥ 80 балів; втрата працездатності: мШР > 2 бали, ІБ < 80 балів.

Статистичну обробку отриманих даних та елементи статистичного аналізу проводили за допомогою непараметричних тестів та програм статистичного аналізу Microsoft Office Excel 2007, програми SPSS Statistics 17.0 та Stata 10. Порівняння динаміки неврологічного дефіциту проведене за допомогою критерію Вілкоксона. Статистично вірогідною вважали різницю при $p < 0{,}05$.

Результати та обговорення

За результатами комплексного клініко-нейровізуалізаційного обстеження 540 хворих з ішемічним інсультом різних анатомічних територій передньоциркулярного басейну в 155 (28,7 %) пацієнтів діагностували інфаркти кори та білої речовини лобної та значної частини тім'яної й скроневої часток мозку, у 385 (71,3 %) — інфаркти глибоких відділів півкуль головного мозку, тобто інфаркти підкірково-капсулярної ділянки мозку. Доволі висока була частота множинних інфарктів — у 66 (12,2 %) хворих вогнища були в різних відділах головного мозку, що кровопостачаються каротидною й вертебробазилярною системами: півкулі мозочка, таламус, ділянки потиличних часток головного мозку.

Між хворими з інфарктами кори й білої речовини лобної та значної частини тім'яної й скроневої часток мозку, а також пацієнтами з інфарктами глибоких відділів головного мозку не виявлено статистично значущої різниці за основними демографічними параметрами та васкулярними чинниками ризику (табл. 1).

На підставі даних неврологічної клініки, за результатами рентгенрадіологічних, ультразвукових і лабораторних методів обстеження з урахуванням критеріїв TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) [12] виділені чотири патогенетичні підтипи каротидних ішемічних інсультів: атеротромботичний (n = 277), кардіоемболічний (n = 125), лакунарний (n = 120), остаточно невизначений (n = 18) (табл. 2).

Атеротромботичний підтип ішемічного інсульту діагностований у 277 (51,3 %) хворих. Цей підтип інсульту здебільшого зумовлювався атеросклеротичним процесом великих, середніх і глибоких гілок ПМА і СМА, що викликало їх стеноз, закупорку, тромбоз, тобто макроангіопатіями. Більшість випадків такого підтипу ішемічного інсульту виникала під час сну або відразу після нього. Клінічна картина в пацієнтів характеризувалася поступовим, протягом кількох годин, іноді 2–3 діб, посиленням вогнищевих неврологічних симптомів. Приблизно в 1/3 випадків захворювання розвивалося гостро, апоплектиформно, з одномоментним розвитком неврологічної симптоматики.

Кардіоемболічний підтип інсульту визначений у 125 (23,1 %) хворих. Він здебільшого виникав раптово, без будь-яких провісників, зазвичай під час фізичної активності. Характерною була наявність помірної або значної загальномозкової симптоматики. До його розвитку здебільшого призводила постійна або пароксизмальна фібриляція передсердь, миготлива аритмія, гіпокінезія після перенесеного інфаркту міокарда. Кардіогенні та артеріо-артеріальні емболи частіше зумовлювали оклюзію СМА або її гілок, ніж локальний тромбоз на місці атеросклеротичної бляшки.

Лакунарні інфаркти діагностовані у 120 (22,2 %) хворих, хоча не завжди виявляються. Вони були обумовлені первинним ураженням перфорантних (проникних) артерій, характеризуються розвитком дрібних вогнищ некрозу. У процесі організації з

Таблиця 1. Порівняльна характеристика хворих із каротидними інфарктами за основними демографічними показниками й васкулярними чинниками ризику залежно від локалізації інфарктного вогнища

Показник	Локалізація інфарктного вогнища, n (%)	
	Інфаркти кори й білої речовини лобної та значної частини тім'яної й скроневої часток мозку (n = 155)	Інфаркти глибоких відділів головного мозку (підкірково-капсулярні) (n = 385)
Стать:		
Чоловіки	77 (49,7)	170 (44,2)
Жінки	78 (50,3)	215 (55,8)
Вік, роки	72,6 ± 11,5	66,2 ± 12,5
Васкулярні чинники ризику:		
Артеріальна гіпертензія	137 (88,4)	356 (92,5)
Ішемічна хвороба серця	122 (78,7)	266 (69,1)
Інфаркт міокарда в анамнезі	14 (9,03)	41 (10,6)
Миготлива аритмія	38 (24,5)	105 (27,3)
Цукровий діабет	37 (23,9)	93 (24,2)
Надлишкова маса тіла	19 (12,6)	49 (12,7)
Тютюнопаління	17 (10,9)	32 (8,3)
Транзиторна ішемічна атака в анамнезі	15 (9,6)	39 (10,1)

Таблиця 2. Розподіл хворих за патогенетичним підтипом ішемічного інсульту залежно від рівня ураженої анатомічної території каротидного басейну

Підтип ішемічного інсульту	Локалізація інфарктного вогнища, n (%)	
	Інфаркти кори і білої речовини лобної та значної частини тім'яної й скроневої часток мозку (n = 155)	Інфаркти глибоких відділів головного мозку (підкірково-капсулярні) (n = 385)
Атеротромботичний (n = 277)	81 (52,3)	196 (50,9)
Кардіоемболічний (n = 125)	17 (13,6)	108 (86,4)
Лакунарний (n = 120)	65 (54,2)	55 (45,8)
Остаточно невизначений (n = 18)	12 (7,7)	6 (1,6)

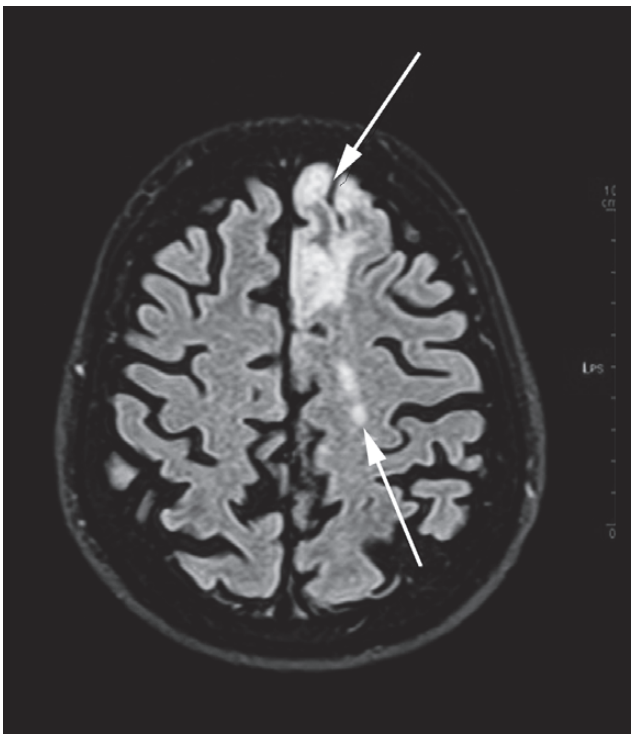


Рисунок 1. У корі та білій речовині лівої лобної частки (переважно рівень медіальної та верхньої лобної звивини) визначаються з відносно чіткими контурами неправильної форми множинні ділянки розмірами від 14 до 4,7 × 2,5 см, помірно гіперінтенсивного на Т2-зваженому зображенні, FLAIR, ізоінтенсивного на Т1-зваженому зображенні МР-сигналу, які супроводжуються обмеженням дифузії на дифузійно-зваженому зображенні. У білій речовині півкуль головного мозку субкортикально визначаються нечисленні ділянки перивазального астрогліозу діаметром до 0,3 см, які на Т1-зваженому зображенні чітко не візуалізуються. Висновок: МРТ-ознаки ішемії в басейні лівої ПМА, енцефалопатія

них формувалися невеликі за розміром (0,5–1 см) порожнини круглої або неправильної форми — *лакуни*. До розвитку лакунарних інфарктів призводять мікроангіопатії, які супроводжують артеріальну гіпертензію й спричиняють облітерацію дрібних пенетрувальних артерій: плазморагія з розвитком фібриноїдного некрозу, вираженого мікрогіалінозу артерій і склеротичних змін стінок судин [13, 14]. Цукровий діабет у 2,3 раза збільшує ризик розвитку лакунарних інфарктів [15]. Лакунарні інфаркти не є наслідком кардіальної або артеріо-артеріальної емболії.

Остаточно невизначений підтип інфаркту діагностовано у 18 (3,3 %) хворих. Такі ішемічні порушення мозкового кровотоку здебільшого були проявами судинної мозкової недостатності, зриву реакцій авторегуляції мозкового кровообігу.

Отже, найчастіше передньоциркулярні інфаркти спричиняли макроангіопатії, кардіоемболічні механізми та мікроангіопатії.

З урахуванням критеріїв TOAST та патогенетичних механізмів передньоциркуляні інфаркти розподілені на лакунарні (n = 120) та нелакунарні (n = 420).

Клініко-нейровізуалізаційні особливості каротидних інфарктів у гострий період ішемічного інсульту

Клініко-неврологічний та радіологічний аналіз особливостей каротидних інфарктів у 540 хворих із гострим ішемічним інсультом показав, що частота виникнення вогнища інфаркту, його розміри в пацієнтів з інсультом з урахуванням анатомічних територій передньоциркулярного басейну були неоднаковими. Найчастіше інфарктні вогнища виявляли в ділянці глибоких відділів півкуль головного мозку (підкіркові ядра, коліно, передні відділи заднього і частково переднього стегна внутрішньої капсули) — 385 (71,3 %) пацієнтів. Значно рідше — у 155 (28,7 %) пацієнтів — у ділянках кори і білої речовини головного мозку в руслі васкуляризації ПМА і СМА, тобто в лобній частці та значній частині тім'яної й скроневої часток головного мозку. Безумовно, така локалізація гострого порушення мозкового кровообігу визначала розміри інфаркту та особливості неврологічної клініки.

Інфаркти кори й білої речовини головного мозку в руслі васкуляризації передньої та середньої мозкових артерій

Васкуляризація кори й білої речовини лобної та значної частини тім'яної й скроневої часток півкуль головного мозку є комплексною і здійснюється артеріальними гілками із двох басейнів: передньої мозкової артерії, яка відходить від ВСА і кровопостачає передній відділ лобної частки і внутрішню поверхню півкуль до тім'яно-потиличної борозни, а термінальні гілки її досягають випуклої поверхні півкуль мозку в ділянці верхньої і другої лобної звивин, де утворюють анастомози з гілками СМА; середньої мозкової артерії, кінцеві гілки якої васкуляризують значну частину кори лобної, тім'яної та скроневої часток головного мозку [7].

Проведений клініко-неврологічний і нейровізуалізаційний аналіз 155 хворих з ішемічним інсультом у руслі васкуляризації кіркових гілок ПМА і СМА передньоциркулярного басейну показав, що гостре ПМК спричиняло розвиток у 89 (57,4 %) пацієнтів *малих кортикальних інфарктів* і в 65 (41,9 %) — *лакунарні інфаркти*; в 1 хворого (0,7 %) з оклюзією проксимального відділу ПМА діагностували *тотальний інфаркт*.

Тотальний інфаркт у басейні русла ПМА в пацієнта зумовлював парез ноги на протилежному від вогнища ураження боці, значне підвищення тонусу м'язів ноги, гіперрефлексію глибоких рефлексів, порушення поверхневої та глибокої чутливості на нозі, розлади пам'яті, емоцій, появу хапального феномену.

Малі кортикальні інфаркти — це обмежені інфаркти, які здебільшого виникають унаслідок оклюзії кінцевих гілок дрібного калібру ПМА, СМА або в межових зонах — територіях васкуляризації дистальними артеріями малого калібру цих судинних басейнів. Вони характеризуються симптомами ураження

моторики, поверхневої та/або глибокої чутливості в одній кінцівці.

Закупорка гілок ПМА зумовлювала монопарез стопи, інколи спостерігалися затримка або нетримання сечі. Виявлялися рефлекси орального автоматизму, хапальний феномен; патологічні стопні згинальні рефлекси Россолімо, Бехтерева, Жуковського. Виникали зміни психічного статусу, зниження пам'яті, критики.

Для ілюстрації наводимо МРТ головного мозку хворого Г., 55 років, із кортикальним інфарктом у басейні лівої ПМА (рис. 1).

Якщо малі кортикальні інфаркти локалізувалися в басейні кіркових гілок СМА, то залежно від локалізації вогнища ураження в ділянках кори лобної, тім'яної або скроневої часток головного мозку спостерігалися рухові розлади, порушення чутливості переважно в руці, а також сенсомоторна афазія, аграфія, алексія, акалькулія – за умови лівопівкульної локалізації інфаркту. У разі правопівкульної локалізації вогнища виникали анозогнозія, розлади схеми тіла.

Ілюстрацією такої локалізації вогнища ураження може служити МРТ головного мозку хворого С., 60 років, із малим кортикальним інфарктом у басейні правої СМА (рис. 2).

За нашими спостереженнями, частота та локалізація малих кортикальних інфарктів, верифікованих методом нейровізуалізації, була різною: 45 (50,6 %) — у лівій півкулі головного мозку, 38 (42,7 %) — у правій, у 6 (6,7 %) пацієнтів верифікували бігемісферну локалізацію вогнищ інфаркту.

Для ілюстрації бігемісферного малого кортикального інфаркту наводимо мультидетекторну спіральну комп'ютерну томограму хворого М., 68 років (рис. 3).

Інфаркти глибоких відділів головного мозку

Глибокі відділи головного мозку охоплюють базальні ядра, коліно, передні відділи заднього і частково переднього стегна внутрішньої капсули, тобто значну частину підкірково-капсулярної ділянки мозку, васкуляризація яких здійснюється середньою мозковою артерією — найбільшою гілкою ВСА. Від проксимальної частини стовбура СМА відходить майже під прямим кутом група тонких судин — від 6 до 8 гілок стріарних артерій [16], які живлять кров'ю глибокі відділи півкуль головного мозку.

Ішемічні інфаркти глибоких відділів мозку в каротидному басейні в більшості випадків були пов'язані з тромботичними або емболічними наслідками атеросклерозу артерій великого й середнього калібру (макроангіопатії), ураженням внутрішньочерепних судин дрібного калібру (мікроангіопатії), а також з кардіоемболією.

Закупорка ВСА всередині черепа (1 випадок), а також оклюзія головного стовбура СМА до відхо-

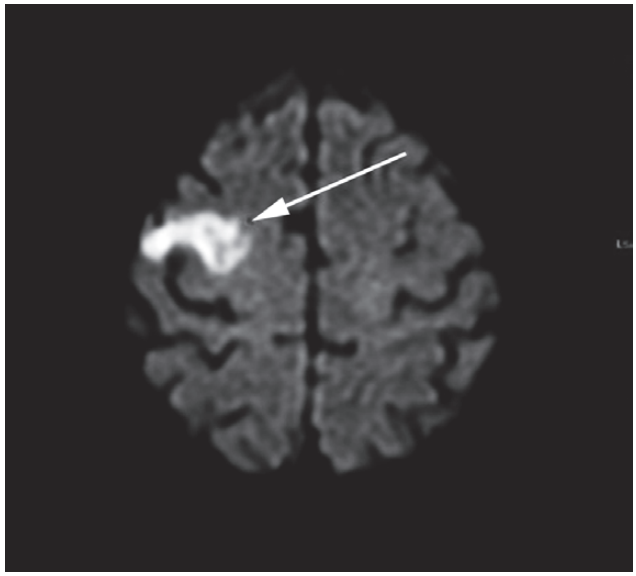


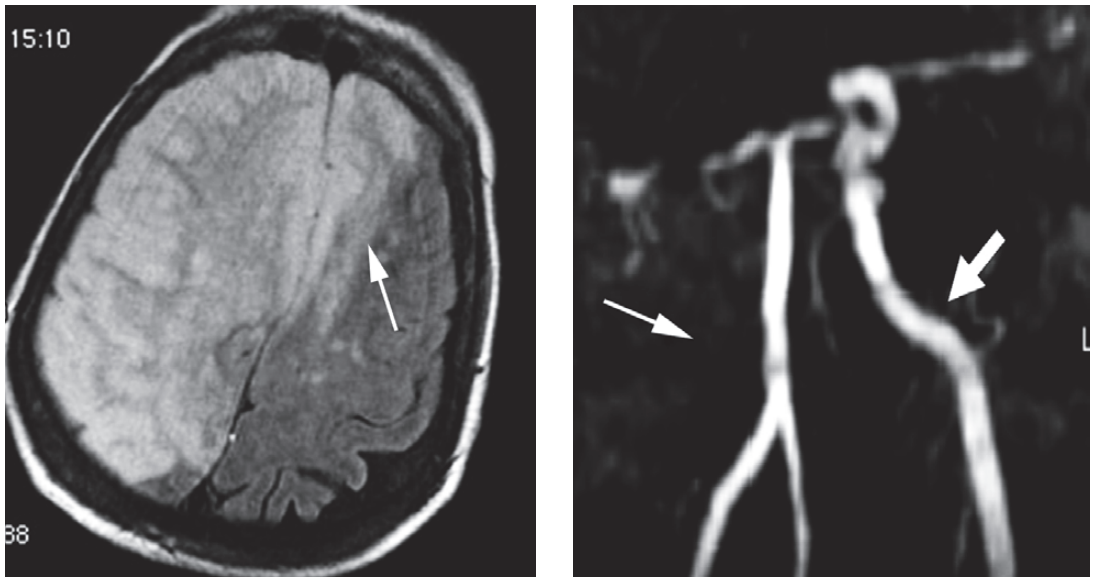
Рисунок 2. У проєкції кори на рівні передцентральної звивини правої півкулі головного мозку визначається з відносно чіткими контурами ділянка неправильної форми розмірами 1,8 × 3,9 × 3,1 см гіперінтенсивного на Т2-зваженому зображенні, FLAIR (стрілка), слабо гіпоінтенсивного на Т1-зваженому зображенні МР-сигналу, яка супроводжується обмеженням дифузії на дифузійно-зваженому зображенні. У білій речовині півкуль головного мозку субкортикально та подекуди перивентрикулярно визначаються нечисленні ділянки перивазального астрогліозу діаметром до 0,4 см, які на Т1-зваженому зображенні чітко не візуалізуються. Висновок: МРТ-ознаки гострого ПМК за ішемічним типом у басейні правої СМА, церебральної васкулопатії

Рисунок 3. На МСК-томограмі головного мозку без контрастного підсилення на рівні суб- і супратенторіальних структур у конвекситальних відділах обох лобних часток і тім'яної частки справа (стрілка) візуалізуються поліморфні ділянки зниженої щільності тканини мозку (до 14–17HU) розмірами до 25,0 × 20,0 мм. Звивини мозку даних ділянок згладжені. Висновок: На МСК-томограмі виявлена ішемія тканини мозку в обох гемісферах: у басейні правої та лівої СМА, ознаки енцефалопатії

дження від неї глибоких гілок (13 хворих) зумовлювала *тотальний (варіант територіального) інфаркт*. Захворювання розвивалося гостро, апоплектиформно і, як правило, супроводжувалося тяжким клінічним перебігом, розладами свідомості, геміплегією, геміанестезією, геміанопсією. У разі лівопівкульної локалізації вогнища виникали розлади мовлення, за умови правопівкульних інфарктів — апрактоагностичний синдром. Спостерігалися виражені загальномозкові симптоми, психомоторне збудження, вторинний дислокаційний стовбуровий синдром.

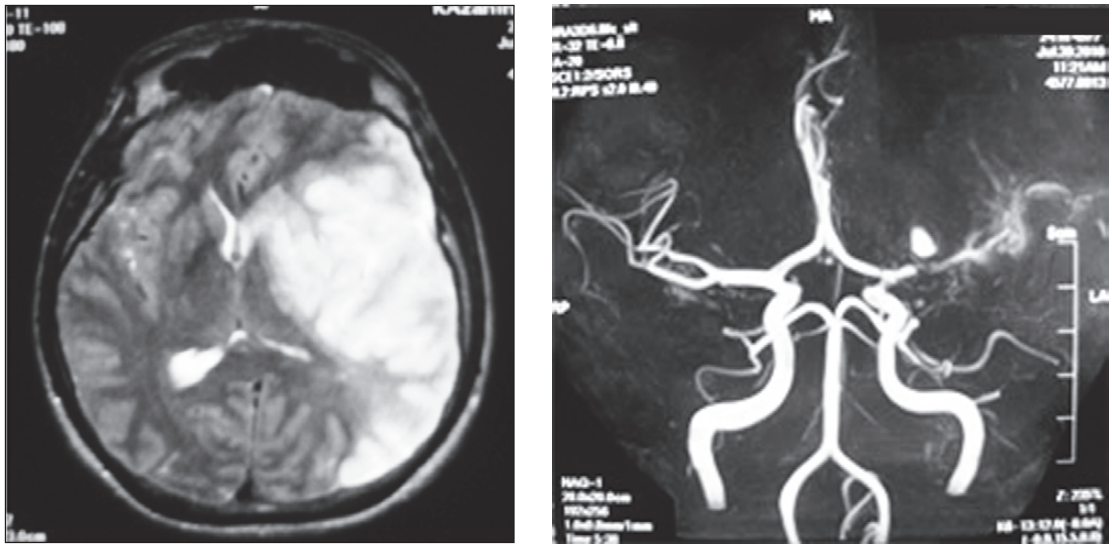
Для ілюстрації наводимо МРТ головного мозку хворого П., 75 років, із тотальним інфарктом у басейні правої ВСА (рис. 4).

Оклюзія головного стовбура СМА до відходження від неї глибоких гілок зумовлювала розвиток *то-*



а *б*

Рисунок 4. Магнітно-резонансна томографія головного мозку хворого П., 75 років, виконана на другу добу від початку захворювання: а) МРТ головного мозку, аксіальна площина, зріз на рівні півкуль мозку в Т2 TIRM-зваженому зображенні, візуалізується велике гіперінтенсивне вогнище інфаркту, яке займає всю праву півкулю головного мозку та лобну ділянку протилежної півкулі (стрілка); б) магнітно-резонансна ангіографія магістральних судин головного мозку. MIP — реконструкція в коронарній площині. Виявлено оклюзію правої внутрішньої сонної артерії, про що свідчить відсутність МР-сигналу (тонка стрілка), чітко виявляється ліва внутрішня сонна артерія (товста стрілка)



а *б*

Рисунок 5. На МРТ головного мозку хворого К., 24 років, з оклюзією лівої СМА, виконаній в аксіальній проєкції в Т2-зваженому зображенні: а) візуалізується зона підвищеного МР-сигналу в тім'яній, скроневій і задньолатеральній ділянці лобної частки розмірами 12 × 8 × 9 см; б) візуалізується оклюзія стовбура М1 лівої СМА, визначається лише її проксимальна частина протягом приблизно 1 см

тального інфаркту, що супроводжувався геміплегією, геміанестезією, геміанопсією на протилежному щодо вогнища ураження боці. Спостерігалися парез погляду, у разі лівопівкульної локалізації вогнища — розлади мовлення (моторна або тотальна афазія), а за правопівкульних інфарктів — агнозія, апраксія.

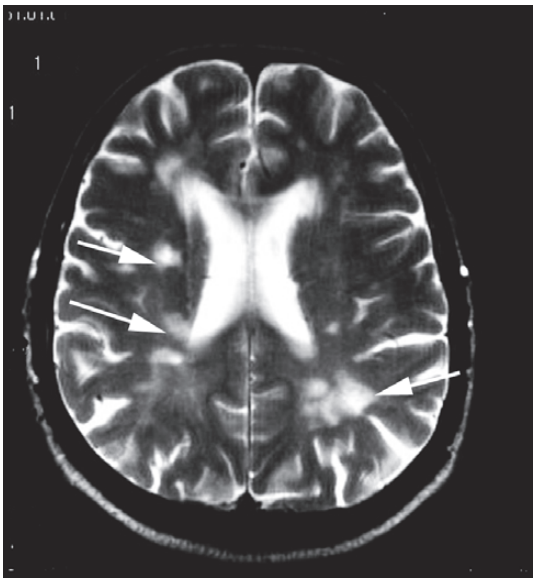
Для ілюстрації наводимо МРТ головного мозку та магнітно-резонансну ангіографію (МРА) хворого К., 24 років, з оклюзією лівої СМА (рис. 5).

Закупорка русла артерій в басейні глибоких гілок СМА великого або середнього калібру зумовлювала розвиток територіальних інфарктів, верифікованих нами у 185 хворих, а також інфарктів середнього розміру (131 пацієнт).

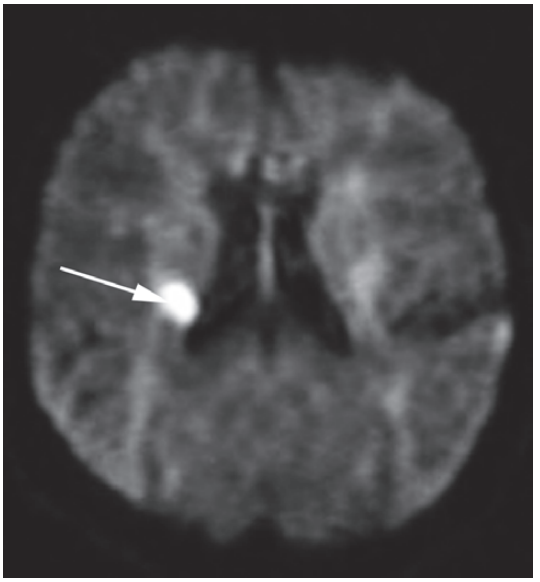
Для ілюстрації наводимо МРТ головного мозку хворого З., 74 років, із територіальним інфарктом правої лобно-скроневої ділянки (рис. 6).

Інфаркт у басейні глибоких гілок СМА зумовлював розвиток спастичної геміплегії, парез мімічних м'язів лиця та язика за центральним типом, інколи розлади чутливості на боці, протилежному вогнищу. Ураження лівої півкулі призводило до моторної афазії. Вогнище інфарктів у глибоких відділах головного мозку частіше верифікується у лівій півкулі — 219 (56,9 %) пацієнтів, дещо менше — 166 (43,1 %) хворих — у правій півкулі головного мозку. Ліва ВСА уражається частіше від правої, оскільки ліва загальна сонна артерія починається безпосередньо від дуги аорти, а права — від безіменної артерії, тому емболи частіше зумовлюють оклюзію лівої СМА та її гілок і рідше — правої.

Рисунок 6. МРТ головного мозку хворого З., 74 років, виконане через 22 год від початку інсульту. Т2 ТІРМ-зважене зображення, аксіальна площина, зріз на рівні бокових шлуночків. У правій лобній і скроневій частках візуалізується неправильної форми гіперінтенсивне вогнище інфаркту однорідної структури з чіткими контурами



а



б

Рисунок 7. МРТ головного мозку хворого П., 78 років, діагноз: лакунарний інфаркт у правій півкулі головного мозку, виконане через 46 год від початку інсульту: аксіальна площина, зрізи на рівні тіл бокових шлуночків: а) Т1-зважене зображення на фоні множинних гіперінтенсивних вогнищ (стрілки), свіже ішемічне вогнище виявити складно; б) дифузійно-зважена МРТ: гіперінтенсивне вогнище лакунарного інфаркту в задніх відділах тіла хвостатого ядра й суміжного заднього стегна внутрішньої капсули справа (стрілка) зі зниженим коефіцієнтом дифузії свідчить про свіже вогнище ішемії

Таблиця 3. Фоновий неврологічний дефіцит у хворих з інфарктом різних анатомічних територій передньоциркулярного басейну, M ± m (min-max)

Клінічні форми інфарктів	Шкала NIHSS, бал	Модифікована шкала Ренкіна, бал	Індекс Бартел, бал
Інфаркти кори і білої речовини лобної та значної частини тім'яної й скроневої часток мозку (n = 155)	8,50 ± 0,61 (5–16)	3,65 ± 0,30 (2–4)	64,40 ± 2,34 (40–82)
Інфаркти глибоких відділів головного мозку (n = 385)	14,45 ± 0,11 (8–19)	4,35 ± 0,11 (3–6)	36,50 ± 2,50 (20–65)

Лакунарні інфаркти (55 (14,3 %) пацієнтів) верифікували в ділянках семіовального центру (променистого пучка), суміжних із внутрішньою капсулою, у ділянці задньої третини заднього стегна внутрішньої капсули (рис. 7).

У неврологічному статусі хворих із лакунарними інфарктами внаслідок ураження пірамідних шляхів найчастіше виявляється повний моторний синдром: парез мімічних м'язів за центральним типом, руки і ноги з одного боку, або частковий, коли уражається нижня частина лиця й рука, або рука й нога. Порушення чутливості, геміанопсія, мовленнєві розлади, агнозія, апраксія не характерні.

Друге місце за частотою серед каротидних синдромів лакунарного ураження після чисто рухового синдрому займав *сенсомоторний лакунарний інсульт*. Вогнища ішемії локалізувалися у задньому стегні внутрішньої капсули, променистому пучку (вінчику).

Виявлялися також множинні дрібні вогнища лакунарних інфарктів у білій речовині лобної, тім'яно-скроневої часток півкуль головного мозку, які зумовлювали формування судинної лейкоенцефалопатії.

Об'єм вогнищ каротидних інфарктів визначався локалізацією і калібром інфарктзалежної артерії та в середньому становив: лакунарні інфаркти — 4,6 ± 0,3 мм^3; малі кортикальні інфаркти — 1,69 ± ± 0,70 см^3; середнього розміру інфаркти — 3,3 ± 0,9 см^3; територіальні інфаркти — 13,8 ± 2,3 см^3; тотальні інфаркти — від 40,7 ± 12,5 см^3 до 162,3 ± 75,1 см^3.

З огляду на наведений аналіз клініко-нейровізуалізаційних даних каротидних інфарктів важливою була оцінка фонового неврологічного дефіциту пацієнтів після перенесеного інфаркту з локалізацією вогнища на території різних анатомічних ділянок передньоциркулярного басейну (табл. 3).

Як свідчать дані табл. 3, фоновий неврологічний дефіцит у хворих *з інфарктами білої речовини лобної та значної частини тім'яної й скроневої часток головного мозку* в середньому за шкалою NIHSS відповідав порушенням неврологічних функцій середнього ступеня тяжкості. Порушення життєдіяльності та ступінь дезадаптації за показниками двох шкал — мШР та ІБ були в межах від середньої (за показниками шкали ІБ) до помірної тяжкості (за показниками мШР) інвалідизації.

Фоновий неврологічний дефіцит у пацієнтів *з інфарктами глибоких відділів головного мозку*, тобто з ураженням значної частини підкірково-капсулярних утворень, у середньому за показниками трьох шкал — NIHSS, мШР та ІБ свідчив про тяжку інвалідизацію, фатальні наслідки.

Отже, оцінку вихідного рівня неврологічного статусу та базових показників сучасних шкал інсультів NIHSS, мШР та ІБ слід вважати важливим предиктором функціональних результатів і прогнозу пацієнта після перенесеного передньоциркулярного інфаркту.

Програма лікування пацієнтів досліджуваних груп передбачала застосування заходів невідкладної допомоги, моніторинг і корекцію функцій респіраторної й серцево-судинної системи, порушень водно-електролітного обміну, регуляцію метаболізму глюкози, нормалізацію температури тіла та стандартну диференційовану терапію. Хворим із гострим середньотяжким і тяжким ішемічним інсультом призначали внутрішньовенну форму кверцетину (Корвітин). Застосування препарату зумовлювало такі терапевтичні ефекти: стабілізацію клітинних мембран; антиоксидантну дію; протизапальний ефект; поліпшувало мікроциркуляцію; запобігало внутрішньосудинному тромбоутворенню. Крім медикаментозної терапії пацієнтам призначали комплекс реабілітаційних заходів.

Аналіз наслідків передньоциркулярних інфарктів, проведений нами без диференціації ураженої території та локалізації вогнища, показав, що 21-денний курс лікування завершили 526 (97,4 %) пацієнтів із 540 обстежених; 14 (2,6 %) хворих померли впродовж перших 14 діб спостереження (ранній період смерті). На 21-шу добу повне функціональне неврологічне відновлення досягнуто в 193 (35,7 %) пацієнтів, серед них 120 (22,2 %) обстежених перенесли лакунарний інфаркт та 73 (13,5 %) — нелакунарний; помірне відновлення неврологічних функцій досягнуто у 210 (38,9 %) хворих; у інших 127 (23,5 %) зберігалась інвалідизація. Причини ранньої смерті пацієнтів були різними: закупорка ВСА всередині черепа (1 випадок) та оклюзія головного стовбура СМА до відходження від неї глибоких гілок (11 хворих) зумовлювала тотальний (варіант територіального) інфаркт; причиною фатальних наслідків ще у 2 пацієнтів були тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) та перенесений супутній інфаркт міокарда (ІМ). У пацієнтів із вогнищами інфаркту в ділянці глибоких відділів головного мозку (підкірково-капсулярні) повне функціональне відновлення неврологічних функцій

настало у 86 (22,3 %) хворих, із яких 55 перенесли лакунарний інфаркт і 31 — невеликі за розміром нелакунарні інфаркти в басейні глибоких гілок СМА дрібного калібру; помірне відновлення неврологічних функцій досягнуте в 163 (42,3 %) пацієнтів; втрата працездатності утримувалася у 127 (33,0 %) хворих та фатальні наслідки протягом перших 14 діб виникли у 12 (3,1 %) хворих із тотальним інфарктом та у 2 (0,5 %) випадках від супутніх ускладнень: ТЕЛА та ІМ.

Отже, наслідки передньоциркулярних інфарктів визначалися локалізацією ураженої артеріальної території, калібром інфарктзалежної території, розміром інфарктного вогнища.

Разом з тим отримані нами загалом кращі результати лікування в гострому періоді інсульту (порівняно із середньоміськими показниками) зумовлені додатковим включенням до схеми лікування всіх пацієнтів препарату Корвітин.

Висновки

Каротидні інфаркти виникають на різних рівнях системи кровообігу передньоциркулярного басейну. Найчастіше вогнища інфаркту виявляли в ділянці глибоких відділів головного мозку (підкіркові ядра, коліно, передні відділи заднього й частково переднього стегна внутрішньої капсули, семіовальний центр) — 385 (71,3 %) хворих; значно рідше — у 155 (28,7 %) пацієнтів — верифікували інфаркти в ділянках кори й білої речовини лобної частки та значної частини тім'яної й скроневої часток півкуль мозку.

Згідно з патогенетичним механізмом розвитку гострого ішемічного інсульту, локалізацією інфарктзалежної артерії та вогнища ураження, його розміром виявляли такі форми каротидного інфаркту мозку:

— *територіальний (тотальний) інфаркт*, зумовлений тромботичною або тромбоемболічною оклюзією ВСА, головного стовбура СМА і великого русла ПМА; інфаркти середнього розміру виникали при ураженні глибоких гілок СМА;

— *малі кортикальні інфаркти*, які здебільшого виникали внаслідок оклюзії кінцевих гілок дрібного калібру СМА, ПМА або в межових зонах кіркових гілок ПМА і СМА;

— *лакунарні інфаркти* локалізувалися в білій речовині півкуль мозку, глибоких відділах його півкуль, зокрема в семіовальному центрі, внутрішній капсулі, та обумовлені первинним ураженням перфорантних артерій (мікроангіопатії) на тлі артеріальної гіпертензії, часто ускладненої цукровим діабетом.

Неврологічна клініка каротидного ішемічного інсульту визначалася локалізацією вогнища ураження та його розміром. Вихідний рівень неврологічного дефіциту в пацієнтів з інфарктами кори в ділянках білої речовини лобної частки та значної частини тім'яної й скроневої часток півкуль мозку за шкалою NIHSS відповідав інсульту середньої тяжкості, ступінь дезадаптації також середній; у хворих з інфарктами глибоких відділів півкуль головного мозку фоновий неврологічний дефіцит відповідав тяжкому інсульту, ступінь дезадаптації також був тяжким.

Наслідки каротидних інфарктів визначали локалізація ураженої артеріальної території, калібр інфарктзалежної артерії, розмір інфарктного вогнища та вид медикаментозної терапії.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. *World Stroke Organization. Global Stroke Fact Sheet. 26.02.2019. Access mode: https://www.world-stroke.org/images/WSO_Global_Stroke_Fact_Sheet_final.pdf*
2. *Institute for Health Metrics and Evaluation. Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. Seattle, WA: IHME, 2018. Access mode: http://www.healthdata.org/policy-report/findings-global-burden-disease-study-2017*
3. *Колтовер А.Н. Морфология инфарктов мозга. Сосудистые заболевания нервной системы. Ред. Шмидт Е.В. Москва: Медицина, 1975. С. 255-278.*
4. *Лунев Д.К. Ишемический инсульт (инфаркт мозга). Сосудистые заболевания нервной системы. Ред. Е.В. Шмидт. Москва: Медицина, 1975. С. 308-338.*
5. *Державна служба статистики [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://www.ukrstat.gov.ua/*
6. *Ворлоу Ч.П., Денкис М.С., Гейн Н.С. и др. Практическое руководство для ведения больных. Санкт-Петербург: Политехника, 1998. 629 с.*
7. *Привес М.Г., Лысенков Н.К., Буткович В.И. Анатомия человека. 11-е изд., перераб и доп. Санкт-Петербург: Гиппократ, 2002. 683 с.*
8. *Tatu L., Moulin T., Bogousslavsky J., Duvernoy H. Arterial territories of human brain: brainstem and cerebellum. Neurology. 1996. Vol. 47(5). P. 1125-35. DOI: 10.1212/wnl.47.5.1125.*
9. *Foix Ch., Lelly M. Ces Ramolissements Sylviens. Rev. neurol. 1927. Vol. 2.*
10. *Kingelstein E., Weiller C. Hirninfastmaster im Computertmogramm. Pathophysiologiche Konzepte, Validernug und klinische Relevanz. Nerven-arzt. 1960. Vol. 61. P. 462-471.*
11. *Лебедев В.В., Крылов В.В., Тиссен Т.Т., Холчевский В.М. Компьютерная томография в неотложной нейрохирургии. Москва: Медицина, 2005. 360 с.*
12. *Coldstein L.B. Jones, M.-R., Matcher D.B. et al. Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria. Stroke. 2001. V. 32. P. 1091-1097.*
13. *Fisher C.M. Lacunar strokes and infarcts: A revier Ibid. 1982. V. 32. P. 871-876.*
14. *Mohr J.P. Lacunes. Stroke pathophysiology diagnosis and management. Eds H.J.M. Barnett et al. V. 2. New York: Churchill Living Stone. 1986. P. 475-496.*
15. *Mast H., Thompson J.L., Lee S.H., Mohr J.P., Sasso R.L. Hypertension and diabetes millitus as determinants of multiple lacunar infarcts. Stroke. 1995. V. 26(1). P. 30-33.*
16. *Duret H. Recherches anatomiques la circulation de l'encephle. Physion Norm. Path. (2 sesie). 1874. Vol. 1. P. 919-957.*

Отримано/Received 01.09.2021
Рецензовано/Revised 10.09.2021
Прийнято до друку/Accepted 14.09.2021

M.M. Prokopiv
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Clinical and neuroimaging analysis of carotid infarction in the acute ischemic stroke

Abstract. ***Background.*** The assessment of clinical manifestations in patients with acute pre-circular infarction is important for verification of the lesion, the choice of the treatment program, prediction of the stroke consequences. The purpose is to investigate the clinical, neurological, and neuroimaging features of lacunar and non-lacunar carotid infarctions in acute ischemic stroke and to assess their short-term consequences. ***Materials and methods.*** There was performed a clinical and radiological analysis of carotid infarction in 540 patients with acute ischemic stroke, which were divided into two groups: 155 patients were verified for infarcts in the cortex and white matter of the brain in the vasculature of the anterior and middle cerebral artery; in 385 patients, infarct foci were found in the area of the deep hemispheres of the brain (subcortical-capsular infarcts). ***Results.*** Clinical neuroimaging analysis of patients with ischemic stroke in the vasculature of the cortical branches of the anterior and middle cerebral arteries of the anterior circulatory basin showed that acute cerebral circulatory disorders caused the development of small cortical infarctions in 89 (57.4 %) patients and 65 (41 %) — lacunar infarction, in one patient (0.7 %) with occlusion of the proximal anterior cerebral artery — total infarction. The neurological clinical picture of infarcts of varying localization, which was determined by the location and size of the lesion, was described. ***Conclusions.*** The obtained results showed that the consequences of anterior circular infarctions depended on the localization of the lesion of the arterial area, the caliber of the infarction of the dependent artery, the size of the infarct locus. For the most part, these factors determined the background severity of neurological deficit after the development of acute ischemic stroke.

Keywords: carotid pool infarctions; pathogenetic classification of anterior circular infarcts; neuroimaging; observation period; consequences

INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Єгудіна Є.Д.
Клініка сучасної ревматології, м. Київ, Україна

Диклоберл® — оптимальний НПЗП для лікування захворювань опорно-рухового апарату (літературний огляд та власні спостереження)

На сьогодні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) залишаються одними з найбільш важливих лікарських засобів для лікування більшості ревматичних захворювань. Основними показаннями для їх призначення є запальні процеси, гострий і хронічний біль, лихоманка, профілактика тромбозів. Ця група препаратів є унікальною, тому що вона поєднує протизапальні, аналгетичні, жарознижуючі й антитромботичні властивості, що дозволяє впливати на характерні симптоми. Жодна інша відома група лікарських засобів не має такого поєднання позитивних ефектів. Через це НПЗП широко використовуються як у ревматології, так і в кардіології, неврології, онкології тощо.

Однак призначення НПЗП чинить і негативний вплив на організм людини, викликаючи частий розвиток побічних реакцій, у першу чергу з боку шлунково-кишкового тракту, навіть до таких загрозливих станів, як шлунково-кишкові кровотечі, перфорації та виразкові утворення, а також серцево-судинні ускладнення, такі як підвищення артеріального тиску (АТ), інфаркти та інші. Тому сьогодні актуальним залишається питання вибору найбільш безпечного й ефективного НПЗП.

Нестероїдні протизапальні препарати мають добре відомий механізм дії, відзначаються доведеною ефективністю, зручністю застосування та доступністю. При деяких хронічних ревматичних захворюваннях НПЗП відіграють роль важливого патогенетичного засобу, впливаючи на зупинку прогресування хвороби.

Усі НПЗП поділяються на неселективні, селективні й високоселективні. Селективність НПЗП щодо ізоформ циклооксигенази (ЦОГ) прийнято оцінювати за відношенням ступеня інгібування ЦОГ-1 до ЦОГ-2 (коефіцієнт селективності). Селективними інгібіторами ЦОГ-2 вважаються ті НПЗП, у яких даний коефіцієнт становить понад 5, високоселективними інгібіторами — у яких даний коефіцієнт становить понад 50. Традиційні (неселективні) інгібітори ЦОГ-1 і ЦОГ-2 — це диклофенак, індометацин, ібупрофен, кеторолак, кетопрофен, напроксен. Селективні інгібітори ЦОГ-2, які меншою мірою впливають на ЦОГ-1, — лорноксикам, мелоксикам, набуметон, німесулід. Високоселективні інгібітори ЦОГ-2 практично не діють на ЦОГ-1 (парекоксиб, рофекоксиб, целекоксиб, еторикоксиб).

НПЗП призначаються при широкому спектрі захворювань, зокрема хворобах кістково-м'язової системи: остеоартриті, неспецифічному болі у спині, ревматоїдному артриті, спондилоартриті, подагрі та інших кристал-індукованих артропатіях, локальному запаленні м'яких тканин ревматичного характеру (тендиніт, тендовагініт, бурсит, ентезит). Вони показані при травмах та інших станах, що супроводжуються болем, викликаним пошкодженням або гострим запаленням, зокрема при стоматологічних захворюваннях. НПЗП необхідні для лікування післяопераційного болю, головного болю напруження та мігрені. НПЗП застосовуються при нирковій і біліарній коліках, онкологічних захворюваннях (як компонент паліативної знеболювальної терапії), гінекологічних захворюваннях, дисменореї.

Тривалість прийому НПЗП може бути різною, виділяють короткострокове і хронічне застосування. Крім того, НПЗП можуть застосовуватися постійно або за вимогою. Зазвичай розглядається передбачувана тривалість лікування протягом 4 тижнів або більше як хронічна терапія НПЗП, незалежно від регулярного або дозованого графіку прийому. При цьому кумулятивна частота побічних ефектів залежить від тривалості застосування НПЗП. Тому при короткостроковому застосуванні, наприклад для купірування

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Єгудіна Єлизавета Давидівна, доктор медичних наук, професор, керівник освітнього центру, Клініка сучасної ревматології, Дніпровська набережна, 25, м. Київ, 49000, Україна; e-mail: elizavetaegudina@gmail.com; контактний тел. +38 (099) 059 54 75.
For correspondence: Ye.D. Yehudina, MD, PhD, professor, Head of the Educational Center, Clinic of Modern Rheumatology, Dniprovska embankment, 25, Kyiv, Ukraine; e-mail: elizavetaegudina@gmail.com; phone +38 (099) 059 54 75.

гострого подагричного нападу, гострого неспецифічного болю у спині, загострення остеоартриту, доцільно призначати той препарат, який завдяки своїй високій протизапальній і знеболювальній активності дозволить зменшити тривалість застосування НПЗП. Результати метааналізу (Da Costa B.R., 2017) 76 рандомізованих клінічних досліджень (РКД), під час якого була проаналізована ефективність застосування різних НПЗП щодо величини знеболювального ефекту у 58 451 хворого на остеоартрит, показали, що найбільший знеболювальний ефект має диклофенак у дозі 150 мг. При цьому напроксен значно програє за величиною знеболювального ефекту диклофенаку та еторикоксибу (рис. 1).

У дослідженні A. Hecken et al. (2000) було виявлено, що диклофенак максимально ефективно пригнічує синтез прозапальних простагландинів E2 (PGE2). Його застосування дозволяє знизити рівень PGE2 на 93 %, що значно (майже на 20 %) ефективніше за аналогічні показники як ЦОГ-2-селективних препаратів — рофекоксибу, мелоксикаму, так і неселективних — ібупрофену та напроксену. Крім того, диклофенак був ефективнішим за мелоксикам клінічно.

Згідно з результатами дослідження MELISSA, в якому взяли участь понад 9 тис. осіб з остеоартритом, пацієнти, які застосовували мелоксикам, на 38 % частіше відмовлялися від лікування через його неефективність (80 із 4635; $p < 0,01$) порівняно з хворими, які отримували диклофенак (48 із 4688). Тобто при порівнюванні ефективності щодо знеболювальної дії мелоксикам значно програвав диклофенаку.

Ще одним засобом, що виявляє досить швидкий знеболювальний ефект та має дуже швидкий початок дії, є препарат Німесил. Властивістю препарату, що визначає його призначення при гострому больовому синдромі, є швидкий початок дії. Вже через 30 хвилин після перорального прийому досягається значна концентрація препарату у крові, яка становить не менше 25 % від максимальної, а знеболювальна і протизапальна дія повністю реалізується через 1–3 год після прийому.

Раніше при захворюваннях кістково-м'язової системи експерти рекомендували використовувати НПЗП короткими курсами, достатніми для купірування гострого болю або пригнічення епізодів посилення хронічного болю. Однак є дані, що тривале безперервне застосування НПЗП може забезпечити кращий контроль симптомів хвороби, ніж їх використання в режимі «на вимогу». Про це свідчать, зокрема, дані РКД (Strand V. et al., 2011), у якому 853 хворі на ОА протягом 6 міс. отримували НПЗП на вимогу (тільки при загостренні) або постійно (незалежно від наявності болю). Якщо на тлі прийому НПЗП на вимогу загострення виникали практично щомісяця (0,93 епізоду на місяць), то в тих, хто приймав НПЗП постійно, — майже вдвічі рідше (0,54; $p < 0,001$).

В європейських і американських рекомендаціях щодо лікування пацієнтів з остеоартритом рекомендація щодо прийому пероральних і локальних НПЗП належить до категорії сильних з огляду на їх високу ефективність щодо зменшення болю і поліпшення функції.

В алгоритмі лікування ОА колінного суглоба, розробленому міжнародною групою експертів ESCEO, при недостатній ефективності немедикаментозних методів, парацетамолу й симптом-модифікуючих повільнодіючих засобів (хондропротекторів) рекомендується використовувати пероральні НПЗП «переривчасто або постійно (тривалими циклами)».

При гострому подагричному артриті НПЗП використовують у максимальних протизапальних до-

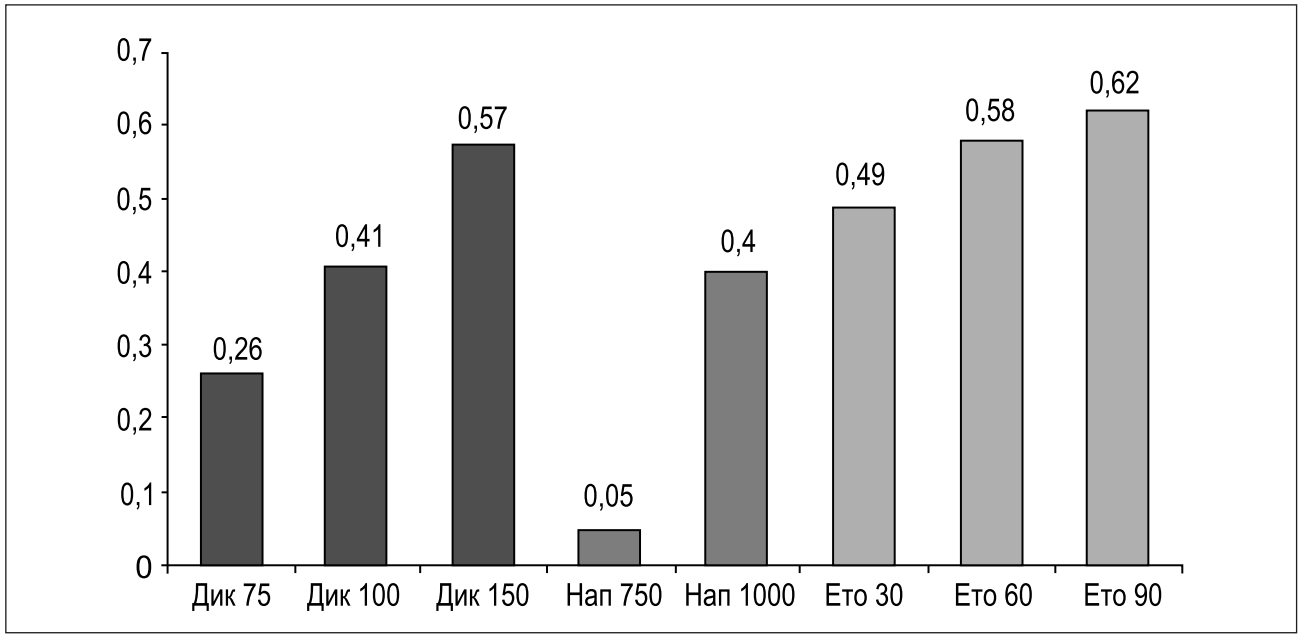


Рисунок 1. Залежність між дозою диклофенаку (Дик), напроксену (Нап) і еторикоксибу (Ето) і величиною ефекту при ОА (метааналіз 76 РКД; n = 58 451)

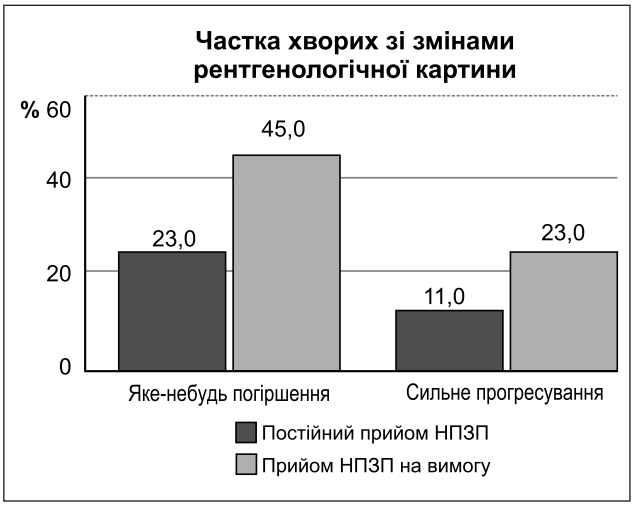


Рисунок 2. Оцінка рентгенологічної прогресії при прийомі НПЗП на вимогу або постійно (дослідження A. Wanders)

зах курсами, необхідними для повного пригнічення болю й зникнення ознак запалення. Використання НПЗП після купірування гострого нападу подагри й початку уратознижувальної терапії необхідно пролонгувати до 3–6 міс. для запобігання рецидиву артриту.

НПЗП призначаються при периферичному та аксіальному спондилоартриті й анкілозуючому спондиліті (АС). Вони відзначаються не тільки симптом-модифікуючою, але й структурно-модифікуючою дією, сповільнюючи прогресування сакроілеїту, формування синдесмофітів і анкілозів.

Пацієнтам зі спондилоартритом та АС, які відчувають біль і скутість, слід приймати НПЗП у середніх і високих дозах (аж до максимальної дози) як терапію першої лінії, обов'язково з огляду на співвідношення ризику/користі, їх рекомендується використовувати тривалий час, безперервно, навіть після ослаблення симптомів. Для пацієнтів з хорошою відповіддю на НПЗП постійний прийом краще, ніж симптоматичний (на вимогу). Безперервний прийом НПЗП уповільнює прогресування АС, у той час як прийом на вимогу, тобто при болях, на прогресування практично не впливає.

У дослідженні A. Wanders et al. (2005) 205 хворих з анкілозуючим спондилітом протягом 2 років отримували НПЗП, половина з них — щодня, незалежно від наявності симптомів, а друга половина — тільки за необхідності купірувати біль (на вимогу). Основним критерієм ефективності терапії була динаміка рентгенологічних змін хребта. За період спостереження погіршення рентгенологічної картини на тлі постійного прийому НПЗП було відзначено вдвічі рідше, ніж при його застосуванні на вимогу. Так, частка хворих, які мали якісь зміни рентгенологічної картини, становила в досліджуваних групах 23 і 45 %, частка пацієнтів, у яких відзначалась серйозна негативна динаміка, — 11 і 23 % відповідно ($p < 0,001$) (рис. 2).

НПЗП використовуються для зменшення скелетно-м'язових ознак і симптомів. Для синовіту при псоріатичному артриті або несиновіальних ознаках, включно з осьовими симптомами, самих лише НПЗП може бути достатньо для контролю симптомів, особливо при супутніх локальних ін'єкціях глюкокортикоїдів. При домінуванні осьового або ентезального залучення в клінічній картині при спондилоартриті має бути використана тривала терапія НПЗП за умови, що вони викликали зменшення симптомів на 4 тижні.

НПЗП мають виражену токсичну дію на багато органів і систем, що пов'язано з пригніченням синтезу

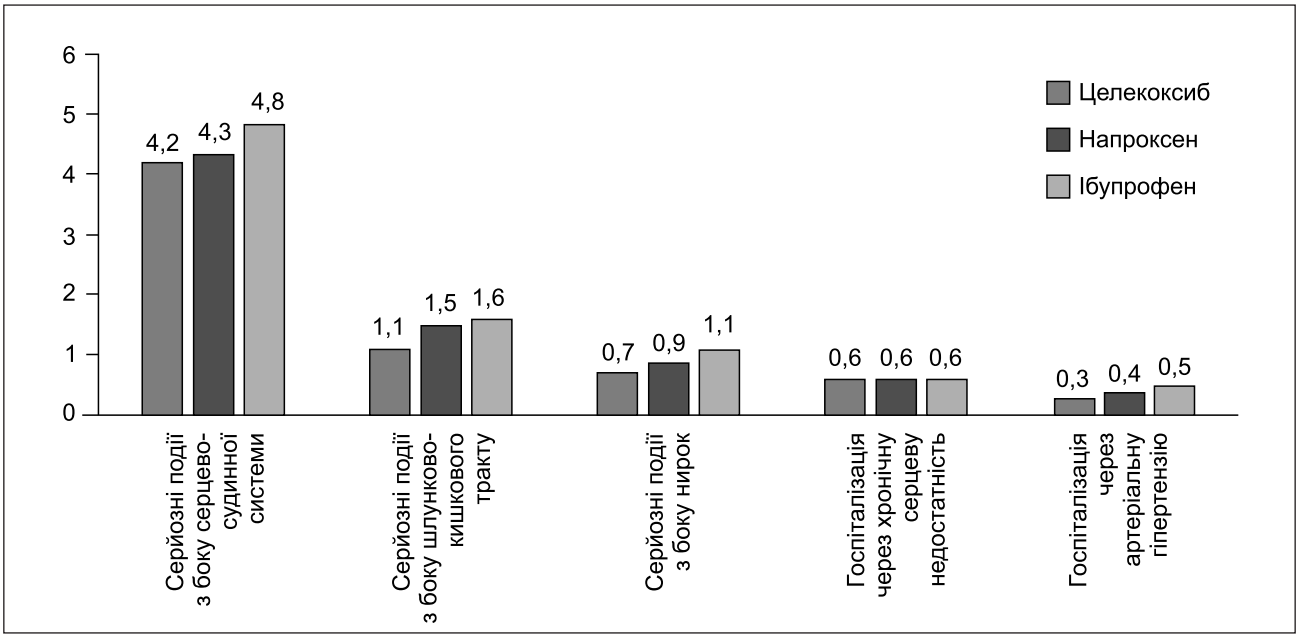


Рисунок 3. Результати дослідження PRECISION

простагландинів. З боку шлунково-кишкового тракту їх застосування нерідко супроводжується розвитком НПЗП-гастропатії, НПЗП-асоційованої диспепсії, НПЗП-асоційованої ентеропатії, з боку серцево-судинної системи — тромбоемболічними ускладненнями, артеріальною гіпертензією, НПЗП-нефропатією.

Негативний вплив НПЗП на артеріальний тиск пов'язаний з блокадою ЦОГ-2 і зниженням синтезу PGE2 і простацикліну. У тканині нирок експресія ЦОГ-2 відбувається у відповідь на підвищення системного АТ, а посилення синтезу PGE2 і простацикліну в цій ситуації є елементом природного контролю, що перешкоджає розвитку стійкої артеріальної гіпертензії (АГ). НПЗП, блокуючи цей захисний механізм, чинять прогіпертензивну дію.

За даними серії РКД, частота розвитку або дестабілізації АГ, що вимагала переривання лікування або госпіталізації, на тлі прийому різних НПЗП коливається в широких межах: від 0,5 до 6 %. Щодо цього показовими є дані дослідження PRECISION (n = 24 081), учасниками якого були пацієнти з початково високим кардіоваскулярним ризиком. Тривалий прийом НПЗП асоціювався з відносно низькою частотою розвитку тяжкої АГ, що вимагає госпіталізації: на тлі прийому целекоксибу, напроксену й ібупрофену вона становила 0,3; 0,4 і 0,5 % відповідно (рис. 3). Також було виявлено, що збільшення АТ є більш вираженим у пацієнтів, які отримують інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА). Підсумовуючи, варто зазначити: більшість досліджень свідчать, що ібупрофен, еторикоксиб і рофекоксиб викликають виражене підвищення артеріального тиску. Таким чином, при плануванні терапії з застосуванням НПЗП необхідно здійснювати контроль артеріального тиску до початку терапії, а також протягом 4 тижнів хронічного прийому НПЗП (на прийомі в лікаря) та наголошувати на необхідності моніторингу артеріального тиску в домашніх умовах (навіть якщо немає артеріальної гіпертензії). Крім того, варто рекомендувати пацієнту проводити самоконтроль затримки рідини за допомогою зважування та перевірки набряку гомілок і стоп.

Щодо контролю артеріальної гіпертензії й артеріального тиску на тлі прийому НПЗП існують такі рекомендації:

— вимірювати АТ до початку прийому НПЗП;

— контролювати АТ після початку хронічної терапії НПЗП;

— вимірювати АТ через 4 тижні після початку прийому НПЗП (або раніше, якщо це показано) на прийомі в лікаря;

— проводити моніторинг АТ у домашніх умовах;

— проводити самоконтроль затримки рідини за допомогою зважування й перевірки набряку гомілок і стоп.

Прийом НПЗП переважно асоційований із двома типами серцево-судинних захворювань: застійною серцевою недостатністю й атеросклеротичними серцево-судинними подіями. Найбільший серцево-судинний ризик розвитку інфаркту міокарда виникає на тлі прийому еторикоксибу, найменший — целекоксибу й напроксену.

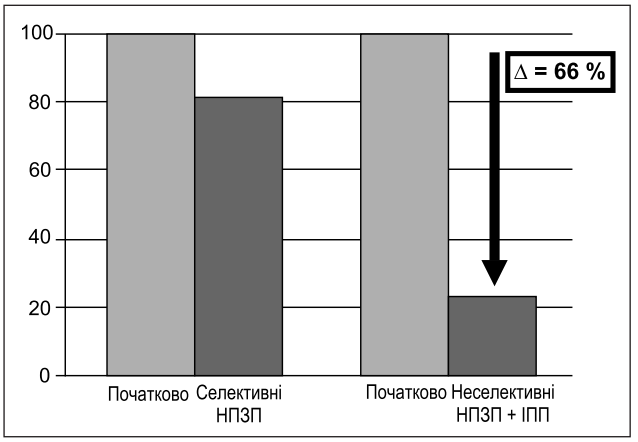


Рисунок 4. Зниження ризику виникнення диспепсії при застосуванні селективних НПЗП та комбінації неселективних НПЗП та ІПП

До хворих дуже високого серцево-судинного ризику належать пацієнти, які мають ішемічну судинну подію в анамнезі (перенесений інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром, реваскуляризація коронарних та інших артерій, гостре порушення мозкового кровообігу, транзиторна ішемічна атака); з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця; аневризмою аорти; захворюваннями периферичних артерій; тяжкою серцевою недостатністю III–IV функціонального класу за NYHA, з документально підтвердженим атеросклерозом сонних і коронарних артерій; за наявності ускладнень цукрового діабету (ЦД) 2-го типу з ураженням органів-мішеней, хронічної хвороби нирок (ХХН) 4-го ступеня (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2); SCORE ≥ 10 %. При високому серцево-судинному ризику рекомендується уникати хронічної терапії НПЗП.

Високий ризик — це значно підвищені фактори ризику, холестерин ≥ 8 ммоль/л, або ліпопротеїди низької щільності > 6 ммоль/л, або АТ ≥ 180/100 мм рт.ст.; ХХН (ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м^2); ЦД 2-го типу без ураження органів-мішеней (за винятком молодих пацієнтів із ЦД 1-го типу без факторів ризику); 5 % ≤ SCORE ≤ 10 %. Застосовувати НПЗП необхідно з обережністю, у мінімальних дозах, коротким курсом.

До помірного серцево-судинного ризику належать пацієнти з 1 % ≤ SCORE ≤ 5 %. Їм призначаються будь-які НПЗП, але з обережністю. При низькому ризику — SCORE < 1 % — можуть застосовуватися будь-які НПЗП.

НПЗП-асоційована диспепсія — найбільш поширене небажане явище, пов'язане з прийомом нестероїдних протизапальних препаратів. Вона виникає або посилюється у 20–30 % хворих, які регулярно приймають ці препарати. Диспепсія не загрожує життю, але істотно впливає на його якість і є основним суб'єктивним критерієм переносимості НПЗП. Через диспепсію понад 10 % хворих припиняють прийом призначених НПЗП.

Для лікування диспепсії, пов'язаної з прийомом НПЗП, рекомендується використовувати інгібітори протонної помпи (ІПП). Метааналіз 30 досліджень показав, що комбінація неселективного НПЗП (н-НПЗП) та ІПП знижує ризик диспепсії на 66 %, у той час як ізольований прийом селективного НПЗП (с-НПЗП) знижував ризик тільки на 12 % (рис. 4). Систематичний огляд шести РКД показав, що ІПП були значно більш ефективними, ніж антагоністи H_2-рецепторів або антациди, для лікування неспецифічної НПЗП-диспепсії. Тому не рекомендується використовувати антациди або антагоністи H_2-рецепторів для профілактики НПЗП-гастропатій.

Для пацієнтів з помірним ризиком виразкової хвороби рекомендується терапія н-НПЗП і ІПП або с-НПЗП. У пацієнтів з високим ризиком — с-НПЗП і ІПП. Кумулятивна частота рецидивуючих виразкових кровотеч за 18 місяців становила 5,6 % у групі «целекоксиб + омепразол» і 12,3 % у групі «напроксен + омепразол».

Пацієнтам з незрозумілою залізодефіцитною анемією, яким потрібен НПЗП, рекомендується консультація гастроентеролога і призначення с-НПЗП, тому що близько 10–15 % хворих, які тривалий час приймають аспірин або інші НПЗП, мають залізодефіцитну анемію, ймовірно пов'язану з гастроінтестинальною кровотечею легкого ступеня.

До факторів ризику НПЗП-гастропатій належать: виразковий анамнез; наявність в анамнезі шлунково-кишкової кровотечі; супутній прийом препаратів, що впливають на систему згортання крові (зокрема, низьких доз аспірину); похилий вік (> 65 років); паління; прийом глюкокортикоїдів; наявність диспепсії в анамнезі; наявність *H.pylori*.

Поєднання *H.pylori* з прийомом НПЗП збільшує ризик шлунково-кишкової кровотечі в 6,13 раза. Ерадикація *H.pylori* дозволяє істотно знизити ризик розвитку НПЗП-гастропатії — після ерадикації і без неї частота виразок становила 6,4 і 11,8 % відповідно.

Пацієнт з анамнезом раніше ускладненої виразки шлунка або ДПК, одночасним застосуванням аспірину (низькі та високі дози), антиагрегантів, кортикостероїдів має високий гастроінтестинальний ризик. Йому рекомендується прийом селективних НПЗП і інгібіторів протонної помпи. Помірний ризик визначає наявність одного або двох таких факторів ризику: вік понад 65 років, неускладнена виразка шлунка або ДПК в анамнезі, інфікованість *H.pylori*, диспепсія, паління. Таким пацієнтам призначаються неселективні НПЗП + ІПП або селективні НПЗП. Низький ризик — це відсутність факторів ризику, тому можуть застосовуватися будь-які НПЗП.

Усі НПЗП можуть спричиняти порушення функції печінки, однак тяжкі гепатотоксичні реакції, що супроводжуються клінічно вираженим холестазом або розвитком гострої печінкової недостатності, спостерігаються вкрай рідко (не більше ніж 1 випадок на 10 тис. пацієнтів). В європейському епідеміологічному дослідженні (Traversa G. et al., 2003), що включало близько 400 тис. осіб, які приймали НПЗП, не показано суттєвих відмінностей у гепатотоксичності німесуліду й низки інших препаратів цієї групи, таких як диклофенак та ібупрофен. Подібні дані були продемонстровані в популяційному дослідженні 2010–2014 рр., у якому вивчались причини розвитку гострої патології печінки у 2232 пацієнтів. Сумарний ризик для НПЗП становив 1,69; для німесуліду — 2,1; для ібупрофену — 1,92; для диклофенаку — 1,5; для парацетамолу — 2,97.

За даними Європейського агентства з лікарських засобів EMA 2015 р., німесулід є одним із 5 найбезпечніших НПЗП для печінки (целекоксиб, диклофенак, кетопрофен, напроксен, німесулід). Для шлунково-кишкового тракту, за даними EMA, найбезпечнішим вважається німесулід, він удвічі безпечніший за ібупрофен, диклофенак, мелоксикам. Серцево-судинна безпека німесуліду вища від мелоксикаму, кетопрофену, диклофенаку, індометацину, піроксикаму (EMA-2012).

НПЗП можуть порушувати функцію нирок, що пов'язано з пригніченням синтезу PGE2 і простацикліну (ЦОГ-1- і ЦОГ-2-залежний процес), які регулюють тонус ниркових артеріол, швидкість клубочкової фільтрації, а також екскрецію солі та води в ниркових канальцях. Характер і тяжкість ниркових ускладнень можуть варіювати в широких межах. На тлі прийому НПЗП описано розвиток мембранозної нефропатії, інтерстиціального нефриту з нефротичним синдромом і гострого папілярного некрозу. Відомий зв'язок між розвитком гострої ниркової недостатності і прийомом НПЗП. Разом з тим не доведено, що той або інший НПЗП має більшу чи меншу нефротоксичність.

За даними 18-місячного РКД MIDAL (n = 34 700), порушення функції нирок призвело до припинення лікування в 0,4–2,3 % хворих, які отримували еторикоксиб 90 і 60 мг, і 0,4–1,0 % пацієнтів, які приймали диклофенак 150 мг. Під час 20-місячного РКД PRECISION (n = 24 081) ниркові ускладнення були відзначені на тлі прийому целекоксибу в 0,7 % хворих, напроксену — у 0,9 %, ібупрофену – в 1,1 %.

Для запобігання нефротоксичному впливу НПЗП розроблені такі рекомендації:

1) рекомендується уникати прийому НПЗП пацієнтам з тяжкою ХХН (рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2) або з помірною ХХН (рШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м^2), які отримують ІАПФ, БРА або діуретики;

2) при призначенні НПЗП пацієнтам з високим ризиком розвитку ХХН рекомендується виконати тести, що оцінюють функцію нирок, якщо вони не були проведені протягом останніх 6 місяців;

3) щодо прийому НПЗП пацієнтами з ХХН немає даних про вибір того або іншого конкретного препарату;

4) рекомендується проводити моніторинг ниркової функції через 1 тиждень після початку прийому НПЗП;

5) регулярний моніторинг ниркової функції під час хронічної терапії НПЗП є бажаним. До загальних провокуючих чинників належать супутні інфекції, дегідратація, одночасний прийом сечогінних препаратів,

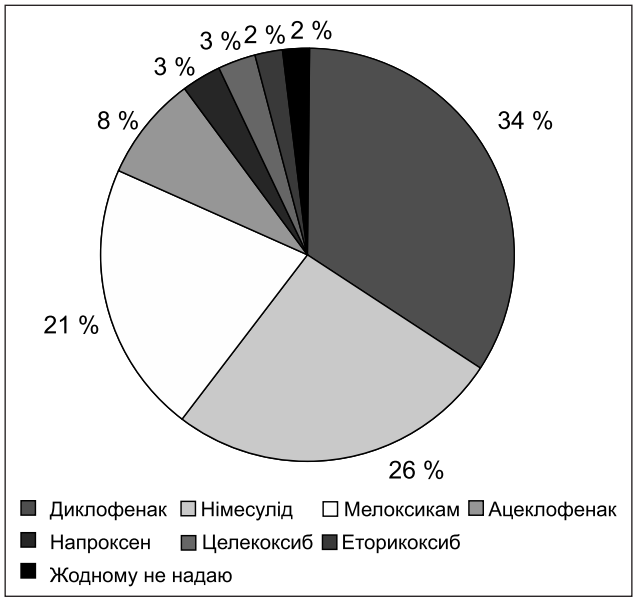


Рисунок 5. Рейтинг вподобань лікарів різних спеціальностей, які дали відповідь на запитання «Якому НПЗП ви надаєте перевагу при короткостроковому призначенні (до 14 днів)?»

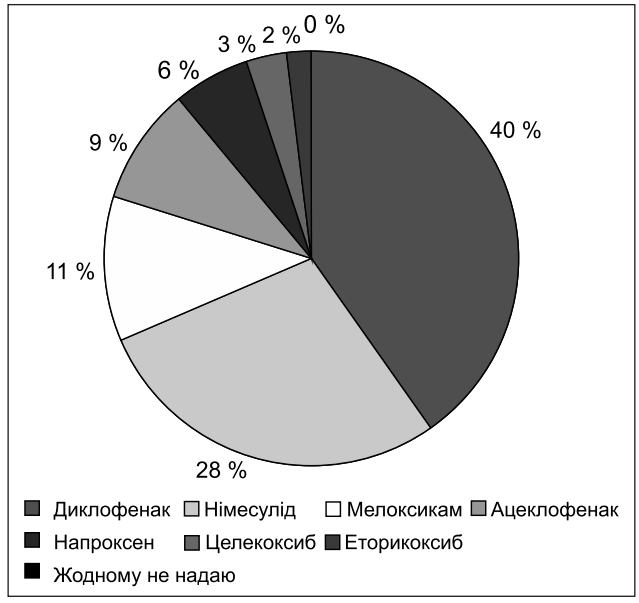


Рисунок 6. Рейтинг вподобань лікарів-ревматологів, які дали відповідь на запитання «Якому НПЗП ви надаєте перевагу при короткостроковому призначенні (до 14 днів)?»

ІАПФ або БРА, а також вплив рентгенконтрастних речовин;

6) рекомендується перевірити функцію нирок, якщо розвивається затримка рідини або є клінічні ознаки погіршення функції нирок під час НПЗП-терапії.

Наводимо також власні результати опитування сімейних лікарів і ревматологів щодо вибору НПЗП у реальній клінічній практиці. На підставі цього наводимо рейтинг нестероїдних протизапальних препаратів. Серед сімейних лікарів 68 % часто призначали НПЗП, 31 % — рідко, 1 % — ніколи, серед ревматологів ці показники становили 91, 9 і 0 % відповідно.

Більшість сімейних лікарів при короткостроковому призначенні (до 14 днів) застосовують диклофенак — 34 %, німесулід — 26 % або мелоксикам — 21 % (рис. 3). Ревматологи також обрали диклофенак — 40 %, німесулід — 28 % і мелоксикам — 11 % (рис. 5, 6).

При довгостроковому призначенні НПЗП (більше 14 днів) сімейні лікарі віддають перевагу мелоксикаму — 29 %, целекоксибу — 18 % або жодному з препаратів — 13 %. Ревматологи призначають мелоксикам — 33 %, ацеклофенак — 16 % і диклофенак — 14 %.

Важливим аспектом раціонального вибору НПЗП є врахування наявного в пацієнта серцево-судинного або гастроінтестинального ризику. У пацієнтів з підвищеним серцевим ризиком 29 % сімейних лікарів віддали перевагу мелоксикаму, 14 % — не віддавали переваги жодному з препаратів, 11 % — віддали перевагу німесуліду. На користь напроксену проголосували 31 % ревматологів, целекоксибу — 22 % і мелоксикаму — 15 %. При шлунково-кишковому ризику сімейні лікарі обрали мелоксикам — 26 %, жоден препарат — 19 %, целекоксиб — 18 %. Вибір ревматологів: еторикоксиб — 25 %, мелоксикам — 25 % і целекоксиб — 19 %.

Серед факторів, що обмежують застосування НПЗП, 50 % сімейних лікарів назвали шлунково-кишковий ризик, 23 % — підвищений серцево-судинний ризик і 11 % — нирковий ризик. Обмежуючими факторами використання НПЗП 38 % ревматологів назвали шлунково-кишковий ризик, 31 % — серцево-судинний ризик і 24 % — нирковий ризик.

Оскільки диклофенак при короткостроковому призначенні зайняв провідну позицію при опитуванні як лікарів різних спеціальностей, так і ревматологів, було проведене додаткове опитування щодо того, яким саме препаратам диклофенаку за торговою назвою лікарі надають перевагу. Відповідно до отриманих результатів опитування, найбільшою популярністю серед опитаних лікарів користується препарат Диклоберл® компанії «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ». Він має зручне дозування та велику різноманітність форм випуску, що робить його призначення зручним при різноманітних клінічних ситуаціях. Диклоберл® випускається в формі кишковорозчинних капсул, та його можна приймати лише один раз на добу.

Таким чином, найкращий знеболюючий ефект має диклофенак. Згідно з результатами опитування сімейних лікарів і ревматологів, популярною торговою маркою препаратів диклофенаку і препаратом вибору для призначення на термін до 14 днів є Диклоберл®, другу позицію займає німесулід. При підвищеному серцево-судинному ризику, за версією ревматологів, топ-5 НПЗП становлять напроксен, целекоксиб, мелоксикам, диклофенак і німесулід, при підвищеному гастроінтестинальному ризику лікарі різних спеціальностей надають перевагу мелоксикаму, целекоксибу та німесуліду. ■

INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

УДК 616.831-005.4-08 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.5.2021.238522

Міщенко В.М.[1], Забродіна Л.П.[1], Міщенко Т.С.[2], Бовт Ю.В.[1]
[1]ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна
[2]Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Нові можливості в лікуванні хворих із хронічною ішемією мозку

Резюме. *Метою дослідження стала оцінка клінічної ефективності екстракту Hericium erinaceus (Цеброфіт) у комбінації з вінпоцетином порівняно з монотерапією вінпоцетином у пацієнтів з хронічною ішемією мозку. Були визначені 2 групи пацієнтів — основна та контрольна, до яких увійшли 160 пацієнтів із дисциркуляторною енцефалопатією I та II стадії віком від 30 до 80 років. Усім обстеженим проводилась базова терапія, на тлі якої протягом 3 місяців пацієнти основної групи приймали препарат Цеброфіт по 1 капсулі 150 мг двічі на добу і вінпоцетин (Віцеброл) по 1 таблетці 5 мг тричі на добу, а пацієнти контрольної групи застосовували тільки вінпоцетин за описаною вище схемою. На підставі комплексного дослідження було встановлено, що застосування Цеброфіту у комбінації з вінпоцетином порівняно з монотерапією вінпоцетином призводило до прискорення регресування суб'єктивних та об'єктивних проявів хронічної ішемії мозку з перевагою у пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією I стадії. У пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією I стадії застосування Цеброфіту у комбінації з вінпоцетином справляло виражений нейропротекторний ефект, що проявлявся у вірогідному покращенні загального стану, зниженні вираженості неврологічної симптоматики, зменшенні проявів астенії та тривоги через 28 днів терапії і вірогідному підвищенні когнітивної продуктивності вже через 7 днів терапії із збереженням даної позитивної тенденції до кінця курсу лікування. У пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією II стадії під впливом Цеброфіту у комбінації з вінпоцетином вірогідні позитивні відмінності у вигляді зменшення вираженості клініко-неврологічної симптоматики, проявів астенії, тривоги та депресії, а також покращення когнітивних функцій були зафіксовані через 84 дні лікування, що дозволяє нам рекомендувати використання даних схем у клінічній практиці.*

Ключові слова: *хронічна ішемія мозку; когнітивні порушення; астеноневротичні розлади; Hericium erinaceus*

Вступ

Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) залишаються значущою медико-соціальною проблемою в сучасному світі. На сьогодні ЦВЗ займають одну із лідируючих позицій із поширеності, частоти смертності та інвалідизації населення земної кулі [1, 2]. Тільки в Україні, за даними офіційної статистики МОЗ, зареєстровано більше ніж 2,5 млн людей з ЦВЗ [1, 3]. У структурі поширеності ЦВЗ майже 90 % становлять хронічні порушення мозкового кровообігу, які позначаються терміном «дисциркуляторна енцефалопатія» (ДЕ) [3, 4].

ДЕ являє собою повільно прогресуюче багатовогнищеве або дифузне ураження головного мозку судинної етіології, що розвивається в умовах повторних гострих порушень мозкового кровообігу та/або хронічної недостатності кровопостачання головного мозку [4–6]. Основними факторами ризику ДЕ вважають церебральний атеросклероз, артеріальну гіпертензію, наявність метаболічного синдрому, і зокрема цукрового діабету, артеріальну гіпотензію, гіперхолестеринемію, ішемічну хворобу серця, фібриляцію передсердь, ниркову недостатність. Суттєву роль відіграють і такі

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Міщенко Владислав Миколайович, доктор медичних наук, завідувач відділу судинної патології головного мозку та реабілітації, Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», вул. Академіка Павлова, 46, м. Харків, 61068, Україна; e-mail: 1976mv@ukr.net
For correspondence: Vladyslav Mishchenko, MD, PhD, Head of Department of brain vascular pathology and rehabilitation, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Academician Pavlov st., 46, Kharkiv, 61068, Ukraine; e-mail: 1976mv@ukr.net
Full list of authors information is available at the end of the article.

фактори, як похилий вік, стать, спадкова схильність, шкідливі звички, що пов'язані із хронічною інтоксикацією, гіподинамія, психоемоційне перевантаження та інші [4, 7–12].

В основі патогенезу ДЕ лежать прояви атеросклерозу та/або гіпертонічної хвороби на рівні церебральної гемодинаміки: стенозуюче ураження магістральних артерій голови, дифузне ураження пенетруючих артерій і артеріол, порушення реологічних властивостей крові, ендотеліальна дисфункція, що викликають розлади механізмів авторегуляції мозкового кровообігу і порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єра. Підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єра супроводжується екстравазацією компонентів плазми в прилеглі ділянки мозку з розвитком периваскулярного набряку та процесів асептичного запалення [1, 13–16]. Унаслідок хронічної церебральної ішемії більшою мірою страждає біла речовина головного мозку з формуванням феномена лейкоареозу, морфологічною основою якого є демієлінізація, гліоз і розширення периваскулярних просторів. Найчастіше судинний лейкоареоз розташовується перивентрикулярно, досягаючи максимальної вираженості в ділянці передніх рогів бічних шлуночків. Пошкодження провідних шляхів у білій речовині мозку призводить до роз'єднання кіркових (перш за все лобових) і підкіркових церебральних структур, що обумовлює характерну клініку ДЕ з наявністю когнітивних, емоційно-афективних і неврологічних порушень [1, 4, 5, 17–21].

Клінічна картина ДЕ характеризується прогресуючим розвитком, стадійністю та синдромністю. На початкових стадіях спостерігається переважно астеноневротична симптоматика з подальшим наростанням неврологічного дефіциту, вираженості вогнищевої симптоматики, формуванням складного синдромокомплексу з домінуванням рухових і когнітивних розладів на більш пізніх стадіях захворювання [4–6, 16, 22]. Підходи до лікування ДЕ мають бути, за можливості, етіотропними і патогенетично обґрунтованими і включати виявлення та корекцію факторів ризику у кожного хворого, поліпшення церебральної гемодинаміки і метаболізму мозку, корекцію когнітивних розладів, лікування неврологічних симптомів і синдромів, а також запобігання розвитку транзиторних ішемічних атак та інсультів [22–26].

Протягом десятиліть у неврологічних клініках України для лікування багатьох неврологічних захворювань, у тому числі ДЕ, з успіхом застосовують препарат вінпоцетин. Це один із небагатьох препаратів, що пройшли всебічні клінічні випробування, у яких була визначена їх висока ефективність і добра переносимість [27, 28]. Широкий спектр терапевтичних ефектів вінпоцетину дозволяє віднести його до препаратів з полімодальною нейропротекторною, вазоактивною, антиагрегантною, антиоксидантною та нейрометаболічною дією [29, 30]. Біохімічний механізм дії вінпоцетину проявляється у вигляді блокади фосфодіестерази-1 циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) з подальшим його збільшенням у судинному ендотелії, що сприяє вазодилатації, запобіганню подальшому розвитку процесів ремоделювання, зниженню виділення запальних цитокінів і хемокінів із ендотеліальних клітин, макрофагів і мікроглії шляхом пригнічення сигнального шляху ядерного фактора NF-kB. Підвищення рівня цГМФ сприяє регулюванню іонних каналів, зміні активності протеїнкіназ, що обумовлює зниження судинного тонусу, ослаблення агрегації тромбоцитів, активацію NMDA-рецепторів, підвищення рівня CREB та підсилення транскрипції генів нейротрофінів BDNF, NGF, які регулюють процеси нейропластичності [28–31].

Терапевтичні ефекти вінпоцетину, що реалізуються через індукцію нейропластичності за допомогою інгібування ГАМК-рецепторів і впливу на експресію нейротрофінів, підтверджені в клінічних дослідженнях у пацієнтів з ДЕ. Під впливом вінпоцетину в умовах хронічного порушення мозкового кровообігу відзначалося посилення процесів формування шипів дендритів, вивільнення дофаміну з нервових закінчень, відновлення рівня дофаміну і ослаблення проявів дегенерації нейронів в чорній субстанції, що сприяло ослабленню екстрапірамідних порушень [32]. У хворих з психоемоційними порушеннями на тлі хронічної ішемії мозку вінпоцетин підвищував регіонарний кровотік і нейрометаболізм у лімбічних структурах, переважно в гіпокампі та префронтальній корі [33]. Дослідження впливу вінпоцетину на стан статодинамічної функції у пацієнтів з ДЕ продемонструвало позитивний результат у відновленні процесу підтримки рівноваги, що проявлялося зменшенням вираженості запаморочення і постуральної нестійкості, при цьому отримані значимі кореляції даних шкали DHI зі збільшенням експресії BDNF у плазмі крові протягом усього спостереження [34]. Низка авторів відзначають у хворих з ДЕ покращення когнітивних функцій, зменшення симптомів астенії, підвищення якості життя під впливом вінпоцетину [35–37].

Незважаючи на досягнуті результати, проблема нейрореабілітації пацієнтів з хронічною ішемією мозку залишається вкрай актуальною. У цьому напрямку досить перспективним є використання в складі комплексної терапії препаратів, які активують синтез нейротрофічних факторів. Фармацевтична компанія Silvestrini пропонує препарат Цеброфіт на основі екстракту Hericium erinaceus, що підсилює синтез фактора росту нейронів NGF і надає нейротрофічний і нейропротекторний ефекти. Hericium erinaceus (герицій гребінчастий) — це ксилотрофний гриб, із його міцеліального екстракту був виділений дитерпеноїд ериноцин, що здатний проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр та стимулювати синтез білка NGF [38–40]. У мозку найбільший уміст NGF виявлено в базальних ядрах, гіпокампі, нюховій цибулині і неокортексі [41]. NGF біологічно активний локально в місці вивільнення, його активність проявляється індукцією арборизації дендритів та спраутингу аксонів у напрямку клітин-мішеней, що сприяє утворенню нових полісинаптичних зв'язків та зменшує прояви апоптозу [42, 43].

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів основної та контрольної груп залежно від тривалості захворювання на ДЕ

Групи	Тривалість захворювання, роки	
	ДЕ I ст.	ДЕ II ст.
Основна	10,43 ± 1,21	13,01 ± 0,93
Контрольна	8,43 ± 0,99	12,67 ± 1,07

В експериментальних дослідженнях було з високою вірогідністю доведено, що біологічні ефекти Hericium erinaceus аналогічні дії білка NGF. Показано, як під впливом Hericium erinaceus підвищувався рівень катехоламінів [38, 39], знижувалась бета-амілоїдіндукована нейротоксичність, пригнічувалась активність ацетилхолінестерази, підвищувався спраутинг аксонів [40, 44, 45], зменшувались прояви оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції [47], послаблювалась експресія прозапальних цитокінів, знижувались прояви апоптозу, відновлювалось нервово-м'язове з'єднання [47, 48], підвищувалась експресія мРНК NGF у гіпокампі [49].

Клінічні випробування Hericium erinaceus показали його ефективність щодо збільшення когнітивної продуктивності у пацієнтів з цереброваскулярними та нейродегенеративними захворюваннями, доведено підвищення активності та повсякденної незалежності пацієнтів, покращення якості їх життя [42, 43, 50]. У пацієнтів з метаболічними порушеннями та тривожно-депресивною симптоматикою на тлі прийому Hericium erinaceus підвищувався рівень BDNF, що сприяло стабілізації емоційного стану, покращенню якості нічного сну та зменшенню денної сонливості [51, 52].

У 2020 році вчені з Тайваня опублікували дані подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження ефективності використання Hericium erinaceus у лікуванні пацієнтів з ранніми формами хвороби Альцгеймера. Отримані результати з високою вірогідністю показали, що на відміну від групи плацебо у пацієнтів, які приймали протягом 49 тижнів Hericium erinaceus, при нейровізуалізаційному обстеженні даних щодо прогресування нейродегенеративних змін у речовині головного мозку не виявлено. Протягом усього періоду лікування Hericium erinaceus не відзначалися випадки зниження таких біомаркерів, як гемоглобін, альбумін, аполіпопротеїн Е4, нейротрофічний фактор головного мозку, а також підвищення показників альфа-1-антихімотрипсину й бета-амілоїду пептиду 1-40. Після закінчення 49 тижнів лікування Hericium erinaceus показано статистично значуще поліпшення психоемоційного стану, когнітивних процесів і якості повсякденного функціонування пацієнтів [53].

Визначена здатність вінпоцетину та Hericium erinaceus (Цеброфіт) позитивно впливати на різні ланки патогенезу ДЕ дозволила нам провести дослідження, метою якого стала оцінка клінічної ефективності Hericium erinaceus (Цеброфіт) у комбінації з вінпоцетином порівняно з монотерапією вінпоцетином у пацієнтів з ДЕ.

Для досягнення поставленої мети вирішувались наступні завдання:

1. Визначити динаміку основних клініко-неврологічних симптомів ДЕ в умовах застосування Hericium erinaceus (Цеброфіт) у комбінації з вінпоцетином.
2. Дослідити вплив Hericium erinaceus (Цеброфіт) у комбінації з вінпоцетином на динаміку астенічної симптоматики та емоційного стану пацієнтів з ДЕ.
3. Оцінити вплив Hericium erinaceus (Цеброфіт) у комбінації з вінпоцетином на динаміку когнітивних процесів у пацієнтів з ДЕ.
4. Порівняти ефективність застосування Hericium erinaceus (Цеброфіт) у комбінації з вінпоцетином та монотерапії вінпоцетином у лікуванні пацієнтів з хронічною ішемією мозку.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на великій вибірці із 160 пацієнтів віком від 30 до 80 років із ДЕ I та II ст. гіпертонічного і/або атеросклеротичного генезу, підтвердженою за допомогою комп'ютерної рентгенівської або магнітно-резонансної томографії головного мозку та ультразвукової допплерографії. Обстежені були розділені на 2 групи — основну та контрольну, по 80 пацієнтів у кожній. Усім обстеженим проводилась базова терапія, на тлі якої протягом 3 місяців пацієнти основної групи приймали препарат Цеброфіт по 1 капсулі 150 мг двічі на добу і вінпоцетин (Віцеброл) по 1 таблетці 5 мг тричі на добу, а пацієнти контрольної групи застосовували тільки вінпоцетин за описаною вище схемою.

До основної групи увійшли 42 пацієнти з ДЕ I ст., з них 24 жінки і 18 чоловіків, середній вік — 53,83 ± 1,98 року, і 38 пацієнтів з ДЕ II ст., із них 19 жінок і 19 чоловіків, середній вік — 62,63 ± 1,67 року. До контрольної групи увійшли 44 пацієнти з ДЕ I ст., із них 27 жінок і 17 чоловіків, середній вік — 53,07 ± 2,19 року, і 36 пацієнтів з ДЕ II ст., із них 20 жінок і 16 чоловіків, середній вік — 60,94 ± 1,97 року.

Ми провели аналіз тривалості захворювання на ДЕ в обстежених пацієнтів. В обох групах порівняння у пацієнтів з ДЕ II ст. тривалість захворювання була більшою, ніж при ДЕ I ст., статистично значущих міжгрупових відмінностей не визначено. Дані щодо розподілу пацієнтів за тривалістю захворювання наведені в табл. 1.

Дослідження тривало 3 місяці і включало 4 візити пацієнтів упродовж періоду прийому препаратів: у 1-й день, на 7, 28 і 84-й день (заключний візит).

У дослідженні застосовувались клініко-неврологічні методи з оцінкою суб'єктивних та об'єктивних симптомів у пацієнтів з ДЕ. Суб'єктивна оцінка за-

гального самопочуття (проводилась пацієнтом) та об'єктивна оцінка вираженості клініко-неврологічної симптоматики (проводилась лікарем) здійснювались за допомогою 10-бальної рейтингової шкали від 1 до 10, де 1 — відсутність, а 10 — максимальна вираженість симптому. Проводилось психодіагностичне обстеження пацієнтів з ДЕ. Психоемоційний стан оцінювався за допомогою госпітальної шкали тривоги і депресії HADS, вираженість астенічної симптоматики визначали за допомогою шкали оцінки астенії MFI-20. Стан когнітивних функцій досліджували із застосуванням Монреальської шкали MoCA. Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою пакетів Excel, SPSS, вірогідність міжгрупових відмінностей оцінювали з використанням непараметричного критерію Манна — Уїтні.

Результати та обговорення

За даними клініко-неврологічного дослідження, що проводилось до початку прийому препаратів, були визначені основні скарги та суб'єктивна оцінка загального самопочуття пацієнтів з ДЕ I та II ст. за 10-бальною рейтинговою шкалою, що наведено в табл. 2.

Перед початком прийому препаратів у пацієнтів в основній та в контрольній групах суб'єктивна оцінка самопочуття не мала значущих відмінностей. Визначено, що у всіх обстежених пацієнтів з ДЕ II ст. загальна кількість скарг та ступінь їх вираженості перевищували ($p \leq 0{,}001$) аналогічні показники пацієнтів з ДЕ I ст. як в основній, так і в контрольній групах.

На підставі даних клініко-анамнестичного обстеження та даних оцінки неврологічного статусу були визначені неврологічні синдроми та об'єктивна оцінка вираженості неврологічної симптоматики за 10-бальною рейтинговою шкалою у пацієнтів з ДЕ I та II ст. в основній та контрольній групах, що наведено в табл. 3.

Як видно із табл. 3, у пацієнтів з ДЕ II ст. як в основній, так і в контрольній групі клінічна картина мала більш складну структуру, а ступінь вираженості неврологічної симптоматики статистично значимо ($p \leq 0{,}001$) перевищував аналогічні показники пацієнтів з ДЕ I ст.

На етапі скринінгу ми провели дослідження стану когнітивних функцій, вираженості астенічних проявів, а також наявності та вираженості тривожної і депресивної симптоматики у пацієнтів з ДЕ I та II ст. в основній та контрольній групах (табл. 4).

Було доведено, що до початку прийому препаратів у всіх обстежених пацієнтів як основної, так і контрольної групи за шкалами тривоги і депресії HADS було діагностовано клінічно виражену тривогу з превалюванням симптоматики ($p \leq 0{,}001$) у пацієнтів з ДЕ I ст. Щодо наявності депресії у всіх обстежених нами пацієнтів було визначено субклінічний рівень депресивної симптоматики, який

Таблиця 2. Основні скарги та суб'єктивна оцінка загального самопочуття пацієнтів з ДЕ I та II ст. в основній та контрольній групах до початку прийому препаратів

Показник	Основна група, n = 80		Контрольна група, n = 80	
	ДЕ I ст., n = 42	ДЕ II ст., n = 38	ДЕ I ст., n = 44	ДЕ II ст., n = 36
Основні скарги пацієнтів				
Головний біль, n (%)	30 (71,4)	37 (97,3)	31 (70,4)	34 (94,5)
Болючість при русі очних яблук, n (%)	27 (64,3)	31 (81,5)	26 (59,0)	28 (77,8)
Шум у вухах, n (%)	27 (64,3)	33 (86,8)	26 (59,0)	30 (83,4)
Запаморочення несистемного характеру, n (%)	29 (69,0)	36 (94,7)	27 (61,3)	33 (91,7)
Тремор кінцівок, n (%)	2 (4,8)	11 (28,9)	2 (4,5)	9 (25,0)
М'язові спазми, n (%)	13 (30,9)	30 (78,9)	14 (31,8)	28 (77,8)
М'язова слабкість, n (%)	0	0	0	7 (19,5)
Хиткість при ходьбі, n (%)	22 (52,4)	34 (89,4)	19 (43,1)	32 (89,0)
Оніміння кінцівок, n (%)	34 (80,9)	32 (84,2)	32 (72,6)	29 (26,2)
Загальна слабкість, втомлюваність, n (%)	39 (92,8)	35 (92,0)	40 (90,8)	32 (89,0)
Вегетосудинні напади, n (%)	8 (19,0)	18 (47,3)	6 (13,6)	16 (44,5)
Порушення пам'яті та уваги, n (%)	34 (80,9)	36 (94,7)	33 (74,9)	33 (91,7)
Емоційні порушення, n (%)	16 (38,1)	13 (34,2)	15 (34,1)	11 (30,6)
Порушення сну, n (%)	37 (88,1)	37 (97,3)	35 (79,5)	34 (94,5)
Суб'єктивна оцінка загального самопочуття за 10-бальною рейтинговою шкалою, бали	6,8 ± 0,2[1]	8,1 ± 0,2	6,6 ± 0,2[2]	8,0 ± 0,2

Примітки: [1] — $p \leq 0{,}001$, вірогідність відмінностей між пацієнтами з ДЕ I та II ст. в основній групі; [2] — $p \leq 0{,}001$, вірогідність відмінностей між пацієнтами з ДЕ I та II ст. в контрольній групі.

більшою мірою ($p \leq 0,001$) спостерігався у пацієнтів з ДЕ II ст.

За суб'єктивною шкалою астенії MFI-20 у всіх обстежених пацієнтів визначені підвищені показники загальної астенії, зниженої активності та фізичної астенії. Значущих відмінностей за показниками астенії між пацієнтами з ДЕ I та II ст. на етапі скринінгу ми не отримали.

Для оцінки стану когнітивних функцій ми використовували шкалу MoCA, що має високу чутливість до виявлення додементних дизрегуляторних порушень без розподілу на легкі, помірні та тяжкі когнітивні розлади [54]. Ця шкала дозволяє визначити передусім достатній рівень когнітивної продуктивності, що відповідає оцінці 26–30 балів. У нашому дослідженні на етапі скринінгу у більшості пацієнтів з ДЕ, з перевагою у пацієнтів з ДЕ II ст., загальний показник за шкалою MoCA не досягав 26 балів (табл. 4).

Упродовж всього періоду, коли пацієнти основної та контрольної груп приймали препарати, проводився постійний моніторинг загального стану, неврологічної симптоматики, проявів астенії, показників

Таблиця 3. Основні неврологічні синдроми та об'єктивна оцінка вираженості неврологічної симптоматики у пацієнтів з ДЕ I та II ст. в основній та контрольній групах до початку прийому препаратів

Показник	Основна група, n = 80		Контрольна група, n = 80	
	ДЕ I ст., n = 42	ДЕ II ст., n = 38	ДЕ I ст., n = 44	ДЕ II ст., n = 36
Неврологічні синдроми				
Цефалгічний, n (%)	30 (71,4)	37 (97,3)	31 (70,4)	34 (94,5)
Лікворно-гіпертензійний, n (%)	27 (64,3)	31 (81,5)	26 (59,0)	28 (77,8)
Вестибулоатактичний, n (%)	29 (69,0)	36 (94,7)	27 (61,3)	33 (91,7)
Екстрапірамідний, n (%)	2 (4,8)	11 (28,9)	2 (4,5)	9 (25,0)
Пірамідний, n (%)	0	6 (15,8)	0	7 (19,5)
Астенічний, n (%)	39 (92,8)	35 (92,0)	40 (90,8)	33 (91,7)
Когнітивні порушення, n (%)	34 (80,9)	36 (94,7)	33 (74,9)	34 (94,5)
Вегетативні порушення, n (%)	24 (52,1)	31 (81,6)	21 (47,7)	28 (77,8)
Об'єктивна оцінка вираженості неврологічної симптоматики за 10-бальною рейтинговою шкалою, бали	6,1 ± 0,3[1]	7,4 ± 0,2	6,2 ± 0,2[2]	7,2 ± 0,1

Примітки: [1] — $p \leq 0,001$, вірогідність відмінностей між пацієнтами з ДЕ I та II ст. в основній групі; [2] — $p \leq 0,001$, вірогідність відмінностей між пацієнтами з ДЕ I та II ст. в контрольній групі.

Таблиця 4. Показники за шкалами тривоги і депресії HADS, оцінки астенії MFI-20 та оцінки когнітивних функцій за шкалою MoCA у пацієнтів з ДЕ I та II ст. в основній та контрольній групах до початку прийому препаратів

Показник, бали	Основна група, n = 80		Контрольна група, n = 80	
	ДЕ I ст., n = 42	ДЕ II ст., n = 38	ДЕ I ст., n = 44	ДЕ II ст., n = 36
Шкала тривоги і депресії HADS				
Шкала тривоги	17,8 ± 0,2[1]	16,1 ± 0,2	17,6 ± 0,2[2]	15,9 ± 0,2
Шкала депресії	7,0 ± 0,3[1]	8,4 ± 0,2	7,20 ± 0,22	8,2 ± 0,1
Шкала оцінки астенії MFI-20				
Загальна астенія	16,9 ± 0,2	16,2 ± 0,2	16,7 ± 0,2	15,8 ± 0,2
Зниження активності	13,8 ± 0,2	14,1 ± 0,2	13,5 ± 0,2	13,9 ± 0,2
Зниження мотивації	6,7 ± 0,2	7,1 ± 0,2	6,5 ± 0,2	6,9 ± 0,2
Фізична астенія	16,6 ± 0,2	16,9 ± 0,2	16,5 ± 0,2	16,9 ± 0,2
Психічна астенія	5,5 ± 0,2	5,9 ± 0,2	5,3 ± 0,2	5,9 ± 0,2
Шкала оцінки когнітивних функцій MoCA	23,9 ± 0,3	22,3 ± 0,2	23,5 ± 0,2	22,2 ± 0,3

Примітки: [1] — $p \leq 0,001$, вірогідність відмінностей між пацієнтами з ДЕ I та II ст. в основній групі; [2] — $p \leq 0,001$, вірогідність відмінностей між пацієнтами з ДЕ I та II ст. в контрольній групі.

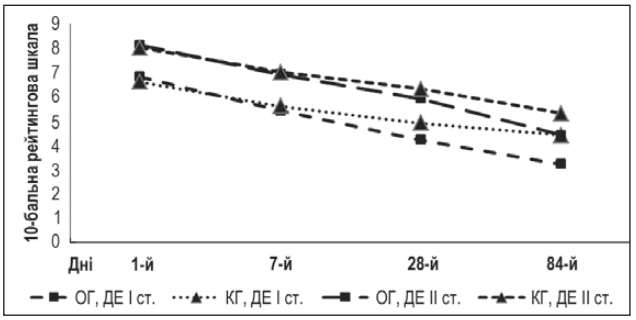


Рисунок 1. Динаміка загального самопочуття пацієнтів з ДЕ за 10-бальною рейтинговою шкалою впродовж курсу лікування

Примітки: ОГ — основна група, КГ — контрольна група.

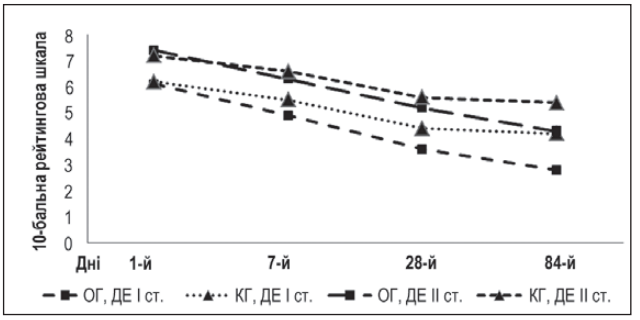


Рисунок 2. Динаміка ступеня вираженості неврологічних симптомів у пацієнтів з ДЕ за 10-бальною рейтинговою шкалою впродовж курсу лікування

Примітки: ОГ — основна група, КГ — контрольна група.

психоемоційної та когнітивної функцій. Визначено, що у пацієнтів основної групи на тлі прийому Цеброфіту у комбінації з вінпоцетином регресування клініко-неврологічної симптоматики відбувалося швидше, ніж у групі контролю (рис. 1).

Проведення порівняльного аналізу показників суб'єктивної оцінки самопочуття визначило, що у пацієнтів з ДЕ I ст. основної групи вже через 28 днів прийому Цеброфіту у комбінації з вінпоцетином загальний стан вірогідно покращився (4,2 ± 0,2 бала — основна група та 4,9 ± 0,2 бала — контрольна група ($p \leq 0,05$)), а через 84 дні лікування ця оцінка досягла рівня більш високої вірогідності (3,2 ± 0,2 бала — основна група та 4,4 ± 0,2 бала — контрольна група ($p \leq 0,001$)). Позитивна динаміка відмічена і серед пацієнтів з ДЕ II ст., у яких прийом Цеброфіту у комбінації з вінпоцетином сприяв зменшенню кількості скарг та їх вираженості. Найбільш чутливими до дії препаратів були ступінь вираженості головного болю, шуму у вухах, запаморочення, загальної слабкості, вегетативних, когнітивних та емоційних розладів, а також порушень нічного сну. У групі пацієнтів з ДЕ II ст. на 84-й день прийому Цеброфіту у комбінації з вінпоцетином порівняно з контрольною групою, у якій проводилася монотерапія вінпоцетином, вірогідно покращилась суб'єктивна оцінка самопочуття (4,4 ± 0,2 бала — основна група та 5,3 ± 0,2 бала — контрольна група ($p \leq 0,001$)).

Аналіз динаміки об'єктивної неврологічної симптоматики визначив у пацієнтів основної групи на тлі прийому Цеброфіту у комбінації з вінпоцетином більш виражене регресування неврологічних порушень (рис. 2).

Під впливом прийому Цеброфіту у комбінації з вінпоцетином ми спостерігали більше регресування ступеня вираженості проявів цефалгічного, ліквор-но-гіпертензійного, вестибулоатактичного та астенічного синдромів. У пацієнтів з ДЕ I ст. основної групи порівняно з контролем через 28 днів лікування вираженість неврологічної симптоматики вірогідно знизилась (3,6 ± 0,2 бала — основна група та 4,4 ± 0,2 бала — контрольна група ($p \leq 0,05$)), а через 84 дні лікування ця оцінка покращилась до 2,8 ± 0,2 бала в основній групі та 4,2 ± 0,2 бала — у контрольній ($p \leq 0,001$). У групі пацієнтів з ДЕ II ст. позитивні зміни були більш повільними, значущі відмінності між групами спостереження були відмічені через 84 дні прийому Цеброфіту у комбінації з вінпоцетином (4,3 ± 0,2 бала — основна група та 5,4 ± 0,2 бала — контрольна група ($p \leq 0,001$)).

У нашому дослідженні більшу увагу ми приділили визначенню динаміки проявів астенічного синдрому, який спостерігався більше ніж у 90 % обстежених нами пацієнтів з ДЕ. Астенічний синдром має поліморфну структуру та включає такі симптоми, як підвищена фізична стомлюваність, пов'язана з м'язовою слабкістю, зниженою витривалістю; когнітивні розлади, переважно пов'язані з енергетичним забезпеченням діяльності, а саме зниження пам'яті, уваги, здатності до концентрації; вегетативні збої, що проявляються тахікардією та гіпергідрозом; больові порушення, частіше у вигляді кардіалгії та дорсалгії; емоційні розлади, що характеризуються тривожністю, лабільністю або нестійкістю настрою; а також порушення нічного сну [55]. За шкалою оцінки астенії MFI-20 у пацієнтів з ДЕ ми простежили динаміку окремих показників в обох групах упродовж курсу прийому препаратів, дані стосовно пацієнтів з ДЕ I ст. наведені в табл. 5.

Як видно із табл. 5, у пацієнтів з ДЕ I ст. основної групи під впливом прийому Цеброфіту у комбінації з вінпоцетином значно активніше відбувалось регресування астенічної симптоматики, ніж у пацієнтів з ДЕ I ст. групи контролю. Значущі позитивні зміни простежувались вже через тиждень лікування, про що свідчать статистично вірогідні зміни показників загальної астенії та фізичної астенії ($p \leq 0,05$). Через 28–84 дні у пацієнтів з ДЕ I ст. визначені вірогідно менші показники загальної астенії ($p \leq 0,001$), зниженої активності ($p \leq 0,001$), фізичної астенії ($p \leq 0,001$) та психічної астенії ($p \leq 0,05$) порівняно з аналогічними показниками групи контролю. За тією ж схемою були проаналізовані дані шкали MFI-20 у пацієнтів з ДЕ II ст. основної та контрольної груп (табл. 6).

За даними порівняльного аналізу показників шкали астенії MFI-20, у пацієнтів з ДЕ II ст. основної та контрольної груп було відмічено значущі позитивні

зміни через 28 днів прийому препаратів. У цей період у пацієнтів з ДЕ II ст. під впливом прийому Цеброфіту у комбінації з вінпоцетином відмічені вірогідно менші показники загальної астенії (p ≤ 0,05) та фізичної астенії (p ≤ 0,05) порівняно з контролем. На 84-й день лікування у пацієнтів з ДЕ II ст., які приймали Цеброфіт у комбінації з вінпоцетином, вірогідно зменшувались показники загальної астенії (p ≤ 0,001), зниження активності (p ≤ 0,001) та фізичної астенії (p ≤ 0,001) порівняно з контролем.

Моніторинг динаміки психоемоційного стану пацієнтів з ДЕ за допомогою шкал тривоги та депресії HADS показав, що позитивні зміни відбувались активніше під впливом Цеброфіту у комбінації з вінпоцети-

Таблиця 5. Динаміка показників за шкалою оцінки астенії MFI-20 у пацієнтів з ДЕ I ст. в основній та контрольній групах упродовж курсу лікування

Показник	Дні візитів пацієнтів з ДЕ I ст.							
	1-й		7-й		28-й		84-й	
	ОГ, n = 42	КГ, n = 44	ОГ, n = 42	КГ, n = 44	ОГ, n = 42	КГ, n = 44	ОГ, n = 42	КГ, n = 44
Загальна астенія	16,9 ± 0,2	16,7 ± 0,2	**15,8 ± 0,2***	16,2 ± 0,2	**14,7 ± 0,2****	15,7 ± 0,2	**13,8 ± 0,2****	14,9 ± 0,2
Зниження активності	13,8 ± 0,2	13,5 ± 0,2	12,5 ± 0,2	12,6 ± 0,2	**11,4 ± 0,2***	11,9 ± 0,2	**10,5 ± 0,1****	11,5 ± 0,2
Зниження мотивації	6,7 ± 0,2	6,5 ± 0,2	6,5 ± 0,2	6,5 ± 0,2	5,5 ± 0,1	5,9 ± 0,2	5,2 ± 0,1	5,4 ± 0,2
Фізична астенія	16,6 ± 0,2	16,5 ± 0,2	**15,0 ± 0,2***	15,6 ± 0,2	**14,8 ± 0,2****	15,6 ± 0,2	**14,0 ± 0,1****	15,4 ± 0,2
Психічна астенія	5,5 ± 0,2	5,3 ± 0,2	4,5 ± 0,2	4,7 ± 0,2	**3,6 ± 0,1***	4,0 ± 0,2	**3,1 ± 0,1***	3,6 ± 0,2

Примітки: ОГ — основна група; КГ — контрольна група; * — p ≤ 0,05, вірогідність міжгрупових відмінностей; ** — p ≤ 0,001, вірогідність міжгрупових відмінностей.

Таблиця 6. Динаміка показників за шкалою оцінки астенії MFI-20 у пацієнтів з ДЕ II ст. в основній та контрольній групах упродовж курсу лікування

Показник	Дні візитів пацієнтів з ДЕ II ст.							
	1-й		7-й		28-й		84-й	
	ОГ, n = 38	КГ, n = 36	ОГ, n = 38	КГ, n = 36	ОГ, n = 38	КГ, n = 36	ОГ, n = 38	КГ, n = 36
Загальна астенія	16,2 ± 0,2	15,8 ± 0,2	14,5 ± 0,2	15,2 ± 0,2	**13,3 ± 0,2***	14,5 ± 0,2	**12,7 ± 0,1****	13,8 ± 0,2
Зниження активності	14,1 ± 0,2	13,9 ± 0,2	12,9 ± 0,2	13,1 ± 0,2	11,9 ± 0,2	12,4 ± 0,2	**10,7 ± 0,1****	11,8 ± 0,2
Зниження мотивації	7,1 ± 0,2	6,9 ± 0,2	6,9 ± 0,2	6,9 ± 0,2	6,2 ± 0,2	6,3 ± 0,2	5,8 ± 0,2	5,8 ± 0,1
Фізична астенія	16,9 ± 0,2	16,9 ± 0,2	15,9 ± 0,2	16,2 ± 0,2	**14,6 ± 0,1***	15,4 ± 0,1	**14,0 ± 0,0****	15,1 ± 0,1
Психічна астенія	5,9 ± 0,2	5,9 ± 0,2	5,0 ± 0,2	5,1 ± 0,2	4,4 ± 0,1	4,4 ± 0,2	3,6 ± 0,1	3,8 ± 0,2

Примітки: ОГ — основна група; КГ — контрольна група; * — p ≤ 0,05, вірогідність міжгрупових відмінностей; ** — p ≤ 0,001, вірогідність міжгрупових відмінностей.

Таблиця 7. Динаміка показників за шкалами тривоги та депресії HADS у пацієнтів з ДЕ I ст. в основній та контрольній групах упродовж курсу лікування

Показник	Дні візитів пацієнтів з ДЕ II ст.							
	1-й		7-й		28-й		84-й	
	ОГ, n = 42	КГ, n = 44	ОГ, n = 42	КГ, n = 44	ОГ, n = 42	КГ, n = 44	ОГ, n = 42	КГ, n = 44
Шкала тривоги	17,8 ± 0,2	17,6 ± 0,2	**16,5 ± 0,2**	16,6 ± 0,2	**15,2 ± 0,2***	15,9 ± 0,2	**14,2 ± 0,2****	15,4 ± 0,2
Шкала депресії	7,0 ± 0,3	7,2 ± 0,2	6,8 ± 0,3	7,1 ± 0,2	**6,5 ± 0,3***	7,2 ± 0,2	**5,8 ± 0,2****	7,0 ± 0,2

Примітки: ОГ — основна група; КГ — контрольна група; * — p ≤ 0,05, вірогідність міжгрупових відмінностей; ** — p ≤ 0,001, вірогідність міжгрупових відмінностей.

ном з перевагою у пацієнтів з ДЕ I ст. У табл. 7 наведені дані щодо динаміки показників за шкалами тривоги та депресії HADS у пацієнтів з ДЕ I ст. в основній та контрольній групах.

У пацієнтів з ДЕ I ст. порівняно з контрольною групою під впливом прийому Цеброфіту у комбінації з вінпоцетином на 28-й день лікування відмічались більш низькі показники тривоги та депресії ($p \leq 0,05$) із збереженням даної позитивної динаміки до кінця терміну лікування ($p \leq 0,001$). У табл. 8 наведені дані динаміки показників за шкалами тривоги та депресії HADS у пацієнтів з ДЕ II ст. в основній та контрольній групах упродовж лікування.

У пацієнтів з ДЕ II ст. процеси відновлення психоемоційного стану проходили більш повільно, ніж у пацієнтів з ДЕ I ст. Але при порівнянні динаміки показників за шкалою тривоги та депресії HADS у пацієнтів з ДЕ II ст. в основній та контрольній групах визначено, що прийом Цеброфіту у комбінації з вінпоцетином має більшу терапевтичну ефективність порівняно з монотерапією вінпоцетином. У пацієнтів основної групи з ДЕ II ст. показники за шкалами тривоги та депресії HADS на 84-й день лікування були нижчі, ніж у групі порівняння, з високою статистичною вірогідністю ($p \leq 0,001$).

Порівняльний аналіз динаміки показників когнітивного функціонування проводився для пацієнтів з ДЕ I та II ст. обох груп спостереження за шкалою MoCA. В табл. 9 наведені показники загальної суми балів за шкалою MoCA у пацієнтів з ДЕ основної та контрольної груп у динаміці лікування.

Під впливом Цеброфіту у комбінації із вінпоцетином порівняно з контролем у пацієнтів з ДЕ I ст. простежувалась більш виражена позитивна динаміка когнітивної продуктивності, що проявлялась поліпшенням зорово-конструктивних функцій, пам'яті, мовлення, виконавчих функцій, абстрактного мислення та орієнтування. У пацієнтів з ДЕ I ст. основної групи відмічені вірогідно ($p \leq 0,05$) більш високі показники за шкалою MoCA вже через 7 днів з початку лікування із збереженням даної динаміки до закінчення курсу терапії, коли міжгрупові відмінності мали високий рівень вірогідності ($p \leq 0,001$). У пацієнтів з ДЕ II ст. основної групи порівняно з групою контролю на тлі прийому Цеброфіту у комбінації із вінпоцетином також спостерігалась більш виражена позитивна динаміка, яка проявлялась покращенням концентрації уваги, підвищенням працездатності та зменшенням стомлюваності під час розумової діяльності, покращенням функцій пам'яті (більшою мірою короткочасної), мовлення та виконавчих функцій, також слід зазначити і збільшення комунікативної активності. Міжгрупові відмінності у пацієнтів з ДЕ II ст. основної та контрольної груп досягли рівня вірогідності ($p \leq 0,001$) за показниками шкали MoCA на 84-й день терапії.

Підбиваючи підсумки, слід відзначити, що проведене дослідження дозволило встановити у пацієнтів з ДЕ більш виражений клінічний ефект при застосуванні Цеброфіту у комбінації з вінпоцетином порівняно з монотерапією вінпоцетином. Під впливом Цеброфіту у комбінації з вінпоцетином були відмічені вірогідно значущі позитивні зміни в динаміці загального самопочуття пацієнтів, зменшенні вираженості неврологічної симптоматики, стабілізації психоемоційного стану, поліпшенні процесів когнітивного функціонування з пе-

Таблиця 8. Динаміка показників за шкалами тривоги та депресії HADS у пацієнтів з ДЕ II ст. в основній та контрольній групах упродовж курсу лікування

Показник	Дні візитів пацієнтів з ДЕ II ст.							
	1-й		7-й		28-й		84-й	
	ОГ, n = 38	КГ, n = 36	ОГ, n = 38	КГ, n = 36	ОГ, n = 38	КГ, n = 36	ОГ, n = 38	КГ, n = 36
Шкала тривоги	16,1 ± 0,2	15,9 ± 0,2	14,9 ± 0,2	15,1 ± 0,2	13,9 ± 0,2	14,4 ± 0,2	**12,4 ± 0,2****	13,8 ± 0,2
Шкала депресії	8,4 ± 0,2	8,2 ± 0,1	7,3 ± 0,2	7,6 ± 0,2	7,2 ± 0,2	7,6 ± 0,1	**6,3 ± 0,2****	7,4 ± 0,1

Примітки: ОГ — основна група; КГ — контрольна група; ** — $p \leq 0,001$, вірогідність міжгрупових відмінностей.

Таблиця 9. Динаміка показників загальної суми балів за шкалою MoCA у пацієнтів з ДЕ основної та контрольної груп упродовж курсу лікування

Стадія ДЕ	Дні візитів пацієнтів з ДЕ							
	1-й		7-й		28-й		84-й	
ДЕ I ст.	ОГ, n = 42	КГ, n = 44	ОГ, n = 42	КГ, n = 44	ОГ, n = 42	КГ, n = 44	ОГ, n = 42	КГ, n = 44
	23,9 ± 0,3	23,5 ± 0,2	**25,1 ± 0,2***	24,3 ± 0,2	**25,9 ± 0,2****	24,7 ± 0,1	**26,3 ± 0,2****	25,0 ± 0,1
ДЕ II ст.	ОГ, n = 38	КГ, n = 36	ОГ, n = 38	КГ, n = 36	ОГ, n = 38	КГ, n = 36	ОГ, n = 38	КГ, n = 36
	22,3 ± 0,2	22,2 ± 0,3	23,2 ± 0,3	22,6 ± 0,2	24,7 ± 0,3	24,3 ± 0,1	**25,6 ± 0,2****	24,8 ± 0,1

Примітки: ОГ — основна група; КГ — контрольна група; * — $p \leq 0,05$, вірогідність міжгрупових відмінностей; ** — $p \leq 0,001$, вірогідність міжгрупових відмінностей.

реважанням у пацієнтів з ДЕ I ст. У пацієнтів з ДЕ II ст. процеси відновлення клініко-неврологічної симптоматики, зменшення астеноневротичних та когнітивних розладів мали більш повільну динаміку з отриманням вірогідно значущих позитивних змін на тлі прийому Цеброфіту у комбінації з вінпоцетином через 84 дні лікування. Під час усього періоду прийому препаратів Цеброфіт і вінпоцетин в обстежених нами пацієнтів з ДЕ побічні реакції, що потребували відміни препаратів, не були зафіксовані.

Висновки

1. На підставі комплексного дослідження встановлено, що застосування Цеброфіту у комбінації з вінпоцетином порівняно з монотерапією вінпоцетином призводить до прискорення регресування суб'єктивних та об'єктивних проявів ДЕ з перевагою у пацієнтів з ДЕ I ст.

2. Застосування Цеброфіту у комбінації з вінпоцетином при ДЕ I ст. справляє виражений нейропротекторний ефект, що проявляється у вірогідному покращенні загального стану пацієнтів, зниженні вираженості неврологічної симптоматики, зменшенні проявів астенії та тривоги через 28 днів терапії і вірогідному підвищенні когнітивної продуктивності вже через 7 днів терапії із збереженням даної позитивної тенденції до кінця курсу лікування.

3. Під впливом Цеброфіту у комбінації з вінпоцетином у пацієнтів з ДЕ II ст. процеси нейропротекції мають більш повільну позитивну динаміку з досягненням вірогідного результату через 84 дні лікування, що проявлявся зменшенням вираженості клініко-неврологічної симптоматики, показників астенії, тривоги та депресії, а також покращенням когнітивних функцій.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Міщенко Т.С., Міщенко В.М. Неврология в вопросах и ответах. К.: Библиотека «Здоровье Украины», 2018. 340 с.

2. Ahad M.A., Kumaran K.R., Ning T., Mansor N.I., Insights into the neuropathology of cerebral ischemia and its mechanisms. ReV. Neurosci. 2020. 31(5). 521-538 . https://doi.org/10.1515/revneuro-2019-0099.

3. Мищенко Т.С. Эпидемиология цереброваскулярных заболеваний и организация помощи больным с мозговым инсультом в Украине. Український вісник психоневрології. 2017. Т. 25. Вип. 1(90). С. 22-24. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2017_25_1_5.

4. Мищенко Т.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: устаревший термин или клиническая реальность. Международный неврологический журнал. 2013. № 2(56). С. 134-138.

5. Гусев Е.И., Чуканова А.С. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. № 115(3). С. 4-8.

6. Есин Р.Г., Есин О.Р., Хайруллин И.Х. Дисциркуляторная энцефалопатия и болезнь мелких сосудов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. № 116(8). С. 109-15.

7. Міщенко Т.С., Міщенко В.М., Здесенко І.В., Харіна К.В. Фактори ризику розвитку цереброваскулярних порушень у хворих після кардіохірургічних втручань. Український вісник психоневрології. 2020. Т. 28. № 3(104). С. 16-20. https://doi.org/10.36927/2079-0325-V28-is3-2020.

8. Hughes T.M., Wagenknecht L.E., Craft S., Mintz A., Heiss G., Palta P., Wong D., Zhou Y., Knopman D., Mosley T.H., Gottesman R.F. Arterial stiffness and dementia pathology Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)-PET Study. Neurology. 2018. 90(14). 1-9. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005259

9. Neves M.F., Cunha A.R., Cunha M.R., Gismondi R.A., Oigma W. The Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Its New Components in Arterial Stiffness and Vascular Aging. High Blood. Press Cardiovasc PreV. 2018. 25(2). 37-145. https://doi.org/10.1007/s40292-018-0252-5.

10. Ciacciarelli A., Sette G., Giubilei F., Orzi F. Chronical cerebral hypoperfusion: an underfined, relevant entity. Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia. 14 Jan 2020. 73. 8-12. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.01.026. PMID: 31948882.

11. Qureshi A.I., Caplan L.R. Intracranial atherosclerosis. Lancet. 2014. 383. 984-998. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61088-0.

12. Iadecola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. Neuron. 2017. 96(1). 17-42. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.07.030.

13 Ahad M.A., Kumaran K.R., Ning T., Mansor N.I. Insights into the neuropathology of cerebral ischemia and its mechanisms. ReV. Neurosci. 2020. 31(5). 21-538. https://doi.org/10.1515/revneuro-2019-0099.

14. Bridges L.R., Andoh J., Lawrence A.J., Khoong C.H., Poon W.W., Esiri M.M., Markus H.S., Hainsworth A.H. Blood-brain barrier dysfunction and cerebral small vessel disease (arteriolosclerosis) in brains of older people. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2014. 73. 1026-1033. https://doi.org/10.1097/NEN.0000000000000124.

15. Toth P., Tarantini S., Csiszar A., Ungvari Z. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2017. 312. 1-20. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00581.2016.

16. Левин О.С., Чимагомедова А.Ш., Полякова Т.А., Араблинский А.В. 60 лет концепции дисциркуляторной энцефалопатии — можно ли в старые мехи налить молодое вино? Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. № 118. (6-2). С. 13-26. doi: 10.17116/jnevro201811806213.

17. Moon S.Y., Barreto P., Rolland Y., Chupin M., Bouyahia A., Fillon L., Mangin J.F., Andrieu S., Cesari M., Vellas B.; For the MAPT/DSA Study Group. Prospective associations between white matter hyperintensities and lower extremity function. Neurology. 2018. 0. 1-7. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005289.

18. Rosenberg G.A., Wallin A., Wardlaw J.M., Markus H.S., Montaner J., Wolfson L., et al. Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2016. 36. 6-25. https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.172.

19. Hughes T.M., Wagenknecht L.E., Craft S., Mintz A., Heiss G., Palta P., Wong D., Zhou Y., Knopman D., Mosley T.H., Gottesman R.F. Arterial stiffness and dementia pathology Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)-PET Study. Neurology. 2018. 90(14). 1-9. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005259.

20. Rosenberg G.A. Extracellular matrix inflammation in vascular cognitive impairment and dementia. Clinical Science. 2017. 131. 425-437. https://doi.org/10.1042/CS20160604.

21. Skrobot O.A., Attems J., Esiri M., Hortob´agyi T., Ironside J.W., Kalaria R.N., King A., Lammie G.A., Mann D., Neal J., Ben-Shlomo Y., Kehoe P.G., Love S. Vascular Cognitive Impairment Neuropathology Guidelines (VCING): The contribution of cerebrovascular pathology to cognitive impairment. Brain. 2016. 139. 2957-2969. https://doi.org/10.1093/brain/aww214.

22 Пизова Н.В. Мультимодальный подход в лечении хронической ишемии головного мозга: что должен знать врач? Медицинский совет. 2020. (4). 66-73. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-66-73.

23. Мищенко Т.С. Когнитивные нарушения в практике семейного врача (актуальность проблемы, факторы риска, патогенез, возможности лечения и профилактики). Сімейна медицина. 2017. № 1(69). URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2017_1_6.

24. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н., Забродина Л.П. Элфунат в лечении пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Международный научно-практический журнал «Неврология и нейрохирургия». 2018. № 3(7). С. 507-521.

25. Мищенко В.Н., Забродина Л.П., Мищенко Т.С. Нарушения сна и его коррекция у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Психіатрія, неврологія та медична психологія. 2019. № 11. С. 38-50. DOI: 10.26565/2312-5675-2019-12-05.

26. Міщенко Т.С., Міщенко В.М., Здесенко І.В. Лікування хворих з дисциркуляторною енцефалопатією на фоні метаболічного синдрому. Український вісник психоневрології. 2019. Т. 27. Вип. 1(98). С. 14-19.

27. Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Воробьев С.В., Лупанов И.А. Современные подходы к диагностике, профилактике и терапии когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. № 2. С. 51-56. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-51-56.

28. Кузнецова С.М., Козловский В.И. Механизм действия и клиническая эффективность кавинтона. Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. 2019. № 7(2). С. 15-23.

29. Patyar S., Prakash A., Modi M., Medhi B. Role of vinpocetine in cerebrovascular diseases. Pharmacol. Rep. 2011. 63(3). 618-628. DOI: 10.1016/s1734-1140(11)70574-6.

30. Cai Y., Knight W.E., Guo S. Vinpocetine suppresses pathological vascular remodeling by inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation and migration. J. Pharmacol. Exp. 2012. 343(2). 479-488.

31. Sharma S., Kumar K. Phosphodiesterases: regulators of cyclic nucleotide signals and novel molecular target for movement disorders. Eur. J. Pharmacol. 2013. 714(1-3). 486-497.

32. Etgen T., Sander D., Huntgeburth U., Poppert H., Forstl H., Bickel H. Physical activity and incident cognitive impairment in elderly persons the INVADE study. Arch. Intern. Med. 2010. 170. 186-93.

33. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1. Двигательные нарушения. Неврол. журн. 2001. № 6(2). С. 10-16.

34. Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Бутакова Ю.С. Эффективность длительного приема винпоцетина при лечении головокружения и ассоциированных статодинамических нарушений у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения (исследование ЭДЕЛЬВЕЙС). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. № 11(1). С. 36-47.

35. Вахнина Н.В., Милованова О.В. Неврологические расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и их коррекция. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. № 8(4). С. 32-37. doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-32-37.

36. Табеева Г.Р., Калимеева Е.Ю., Коберская Н.Н., Гереева С.И. Возможности терапии ранних проявлений хронической ишемии головного мозга: результаты программы «ПРОФИЛЬ». Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017. № 9(3). С. 36-41. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-36.

37. Шавловская О.А., Локшина А.Б., Гришина Д.А. Кавинтон комфорте в коррекции когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. № 118(8). С. 61-65.

38. Shimbo M., Kawagishi H., Yokogoshi H. Erinacine A increases catecholamine and nerve growth factor content in the central nervous system of rats. Nutrition Research. 2005. 25(6). 617-623.

39. Ma B.-J., Shen J.-W., Yu H.-Y., Ruan Y., Wu T.-T., Zhao X. Hericenones and erinacines: stimulators of nerve growth factor (NGF) biosynthesis in Hericium erinaceus. Mycology. 2010. 1—2. 92-98.

40. Phan C.W., David P., Naidu M., Wong K.H., Sabaratnam V. Therapeutic potential of culinary-medicinal mushrooms for the management of neurodegenerative diseases: diversity, metabolite, and mechanism. Crit. ReV. Biotechnol. 2015. 35(3). 355-368.

41. Korsching S., Auburger G., Heumann R., Scott J., Thoenen H. Levels of nerve growth factor and its mRNA in the central nervous system of the rat or relate with cholinergic innervation. EMBO J. 1985. 4. 1389-1393.

42. Мищенко В.Н., Забродина Л.П. Нейропластичность и постинсультные когнитивные нарушения (терапевтические возможности). Международный неврологический журнал. 2020. № 16(1). С. 65-72. DOI: 10.2241/2224-0713. 16.1.2020.197330.

43. Копчак О.О. Нейропротекторный потенциал эринацина в экстракте гриба Hericium erinaceus и механизмы его воздействия на головной мозг при цереброваскулярных заболеваниях. НейроNEWS: психоневрологія та нейропсихіатрія. 2020. № 5 (116). С. 62-66.

44. Khan M.A., Tania M., Liu R., Rahman M.M. Hericium erinaceus: an edible mushroom with medicinal values. J. Complement Integr. Med. 2013. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23735479

45. Li C., Lee L.-Y., Chen C.-C. Neurohealth Properties of Hericium erinaceus Mycelia Enriched with Erinacines. Behav. neurol. 2018. https://doi.org/10.1155/2018/5802634.

46. Wang D., Zhang Y., Yang S., Zhao D., Wang M. A polysaccharide from cultured mycelium of Hericium erinaceus relieves ulcerative colitis by counteracting oxidative stress and improving mitochondrial function. International Journal of Biological Macromolecules. 2019. 125. 572-579.

47. Lee K.F., Chen J.H., Teng C.C. Protective effects of Hericium erinaceus mycelium and its isolated erinacine A against ischemia-injury-induced neuronal cell death via the inhibition of inOS/p38 MAPK and nitrotyrosine. International Journal of Molecular Sciences. 2014. 15(9). 15073-15089.

48. Kuo H.C., Lu C.C., Shen C.H., Tung S.Y., Hsieh M.C., Lee K.C., Lee L.Y., Chen C.C., Teng C.C., Huang W.S. Hericium erinaceus mycelium and its isolated erinacine A protection from MPTP-induced neurotoxicity through the ER stress, triggering an apoptosis cascade. J. Transl. Med. 2016. 14. 78. https://doi.org/10.1186/s12967-016-0831-y.

49. Tsai Yu-C., Lin Yu-C., Huang C.-C., Villaflores O.B., Wu T.-Y., Huang S.-M., Chin T.-Yu. Hericium erinaceus Myce-

lium and Its Isolated Compound, Erinacine A, Ameliorate High-Fat High-Sucrose Diet-Induced Metabolic Dysfunction and Spatial Learning Deficits in Aging Mice. Journal of Medicinal Food. 2019. 22(5). https://doi.org/10.1089/jmf.2018.4288.

50. Kawagishi H. Chapter 11 — Biologically Functional Compounds From Mushroom-Forming Fungi. Natural Products and Drug Discovery. 2018. 309-326. https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102081-4.00011-3.

51. Vigna L., Morelli F., Agnelli G.M., Napolitano F., Ratto D., Occhinegro A., Di Iorio C., Savino E., Girometta C., Brandalise F., Rossi P. Hericium erinaceus Improves Mood and Sleep Disorders in Patients Affected by Overweight or Obesity: Could Circulating Pro-BDNF and BDNF Be Potential Biomarkers? Evid Based Complement Alternat. Med. 2019 Apr 18. 2019. 7861297. doi: 10.1155/2019/7861297.

52. Limanaqi F., Biagioni F., Busceti C.L., Polzella M., Fabrizi C., Fornai F. Potential Antidepressant Effects of Scutellaria baicalensis, Hericium erinaceus and Rhodiola rosea. Antioxidants. 2020. 9(3). 234-246: doi:10.3390/antiox9030234.

53. Li I.-C., Chang H.-H., Lin C.-H., Chen W.-P., Lu T.-H., Lee L.-Y., Chen Y.-W., Chen Y.-P., Chen C.-C., Lin D.P.-C. Prevention of Early Alzheimer's Disease by Erinacine A-Enriched Hericium erinaceus Mycelia Pilot Double-Blind Placebo-Controlled Study. Front. Aging Neurosci. 2020. 12. 155. doi: 10.3389/fnagi.2020.00155.

54. Carson N., Leach L., Murphy K.J. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2018. 33(2). 379-388. https://doi.org/10.1002/gps.4756.

55. Юдельсон Я.Б., Макарова М.А., Кугелева А.О. Лечение функциональной астении. Вестник Смоленской медицинской академии. 2003. № 4. С. 65-67.

Отримано/Received 03.08.2021
Рецензовано/Revised 17.08.2021
Прийнято до друку/Accepted 21.08.2021

Information about authors.
V.M. Mishchenko, MD, PhD, Head of Department of brain vascular pathology and rehabilitation, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: 1976mv@ukr.net; https://orcid.org/0000-0003-0429-8572
L.P. Zabrodina, PhD, Head of Department sleep medicine, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: inpn_zabrodina@ukr.net; https://orcid.org/0000-0001-8756-3479
T.S. Mishchenko, MD, PhD, Professor, Head of Department of neurology, psychiatry, narcology and medical psychology, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: mishchenko11@ukr.net, https://orcid.org/0000-0002-4086-890X
Yu.V. Bovt, MD, PhD, Leading Research Fellow at the Department of brain vascular pathology and rehabilitation, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: inpn_bovt@ukr.net; https://orcid.org/0000-0002-0693-2242

Conflicts of interests. Not declared.

V.M. Mishchenko[1], L.P. Zabrodina[1], T.S. Mishchenko[2], Yu.V. Bovt[1]
[1]SI "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine
[2]V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

New opportunities in the treatment of patients with chronic brain ischemia

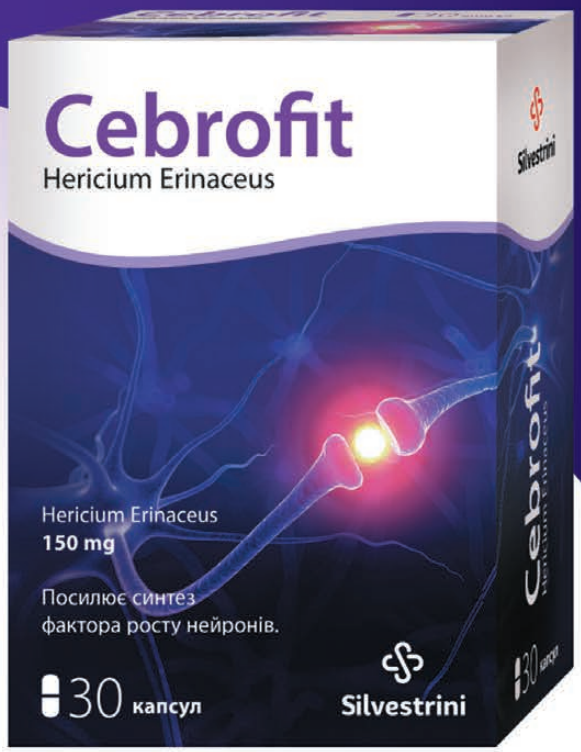
Abstract. The study was aimed to evaluate the clinical efficacy of Hericium erinaceus extract (Cebrofit) in combination with vinpocetine compared to vinpocetine monotherapy in patients with chronic cerebral ischemia. Two groups of patients were identified — the basic and control, which included 160 patients with stage I and II dyscirculatory encephalopathy aged 30 to 80 years. All subjects underwent basic therapy, during which for 3 months patients of the basic group took Cebrofit 1 capsule 150 mg twice a day and vinpocetine (Vicebrol) 1 tablet 5 mg three times a day, and patients of the control group used only vinpocetine according to the scheme described above. Based on a comprehensive study, it was found that the use of Cebrofit in combination with vinpocetine compared to vinpocetine monotherapy resulted in accelerated regression of subjective and objective manifestations of chronic brain ischemia with an advantage in patients with stage I dyscirculatory encephalopathy. In patients with stage I dyscirculatory encephalopathy, the use of Cebrofit in combination with vinpocetine produced a pronounced neuroprotective effect, which manifested in a significant improvement in general condition, a decrease in the severity of neurological symptoms, a decrease in the manifestations of asthenia and anxiety after 28 days of therapy, and a significant increase in cognitive performance after 7 days of therapy, while maintaining this positive trend until the end of the course of treatment. In patients with stage II dyscirculatory encephalopathy under the influence of Cebrofit in combination with vinpocetine, positive differences in the form of a decrease in the severity of clinical and neurological symptoms, manifestations of asthenia, anxiety, and depression, as well as improvement in cognitive functions were recorded after 84 days of treatment, which allows recommending the use of these schemes in clinical practice.

Keywords: chronic brain ischemia; cognitive impairment; asthenoneurotic disorders; Hericium erinaceus

Cebrofit

Hericium erinaceus 150 mg

ПОСИЛЮЄ СИНТЕЗ ФАКТОРА РОСТУ НЕЙРОНІВ NGF



Створений для сприяння:

- **спраутингу та відновлення зв'язків нейронів[1–3]**
- **покращення пам'яті та мислення[4]**
- **зменшення наслідків ішемії мозку[5]**

Одна капсула Цеброфіту містить: активні інгредієнти: 150 мг екстракту (10:1) герицію гребінчастого (Hericium erinaceus); допоміжні речовини: крохмаль картопляний; склад капсули: желатин. Без ГМО. **Харчова (поживна) цінність на 100 г продукту:** білки – 22, 5 г; жири – 0,2 г; вуглеводи – 70 г. **Енергетична цінність (калорійність) на 100 г продукту:** 1556 кДж/372 ккал. **Рекомендації щодо застосування:** Цеброфіт може бути рекомендований лікарем в раціонах дієтичного харчування як додаткове джерело біологічно активних речовин природного походження: полісахаридів, ароматичних речовин і терпеноїдів (еринацину, гериценону, бета-D-глюкану, ергостеролу, похідних ціатану та інших) на фоні медикаментозного лікування гострого та/або хронічного порушення кровообігу мозку, станів гіпоксії та/або ішемії мозку, а також їх наслідків. **Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування.** *Hericium erinaceus* - їстівний лікарський гриб - базидіоміцети, має широкий спектр позитивного впливу на діяльність органів і систем людини, включаючи імунну, травну і нервову. 2 капсули Цеброфіту містять кількість екстракту Hericium erinaceus, що еквівалентна 3 г сухого порошку герицiя гребінчастого. *Перед початком застосування рекомендована консультація лікаря.* **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим по 1 капсулі 2 рази на день до прийому їжі протягом 1-3 місяців. Капсулу проковтнути цілою та запити водою або висипати вміст капсули в їжу або воду. Підходить для тривалого використання. Посилює синтез фактора росту нейронів. Курс та термін споживання визначає лікар індивідуально. Не слід перевищувати рекомендовану добову дозу. **Застереження при застосуванні:** підвищена чутливість до окремих компонентів продукту.

Не рекомендовано вживати продукт при вагітності, в період годування груддю та дітям до 3 років. Використати капсулу відразу ж після її видалення з блістера. При одночасному застосуванні з будь-якими лікарськими засобами рекомендована попередня консультація лікаря. **Не є лікарським засобом. Форма випуску:** 10 капсул в блістері; 3 блістери в картонній коробці. **Маса нетто 1 капсули:** 446 мг ± 5 %. **Вжити до:** вказано на упаковці. **Строк придатності:** 2 роки. **Номер партії:** вказано на упаковці. **Умови зберігання:** зберігати в оригінальній упаковці при температурі до 25 °C, у сухому та недоступному для дітей місці. **Виробник:** «ТЕРЕЗІЯ КОМПАНІ», На наврші 997/14, 141 00 Прага 4, тел.: +420 261 221 277 / TEREZIA COMPANY, Na návrší 997/14, 141 00 Prague 4, Tel.: +420 261 221 277, e-mail: *info@terezia.eu; www.terezia.eu*

Імпортер: ТОВ «КРЕО ФАРМ ПРОМОУШН», вул. Ярославів Вал, 13/2Б, 01054, Київ, Україна, тел.: +380 (044) 501-02-01.

Перелік інформаційних посилань

1. Bing-Ji M. et al. Hericenones and erinacines: stimulators of nerve growth factor (NGF) biosynthesis in Hericium erinaceus. Mycology. 2010. 1, 2. P. 92-98.
2. Shimbo M. et al. Erinacine A increases catecholamine and nerve growth factor content in the central nervous system of rats. Nutrition Research. 2005. 25. P. 617-623.
3. Aloe L. et al. Nerve Growth Factor: A Focus on Neuroscience and Therapy. Current Neuropharmacology. 2015. 13. P. 294-303.
4. Mori K. et al. Improving effects of the mushroom Yamabushitake (Hericium erinaceus) on mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled clinical trial. Phytother. Res. 2009 Mar. 23(3). P. 367-72.
5. Fantacci C. et al. Neuroprotective Role of Nerve Growth Factor in Hypoxic-Ischemic Brain Injury. Brain Sci. 2013. 3. P. 1013-1022.

Цей носій інформації призначено тільки фахівцям охорони здоров'я. Детальна інформація про характеристики, властивості і можливі ефекти компонентів дієтичної добавки Цеброфіт міститься у листку-вкладиші та переліку інформаційних посилань.

CREO PHARM PROMOTION

Silvestrini

Топіромакс

Топірамат

Приборкай енергію **хвилі**

- Доведена ефективність у лікуванні резистентних форм епілепсії[1–3]
- Препарат першої лінії для профілактики мігрені[4]
- Один з найдоступніших за ціною топіраматів в Україні[5]

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ТОПІРОМАКС

Діюча речовина. Топірамат. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить топірамату 25 мг або 100 мг. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. **Фармакологічні властивості.** Топірамат блокує натрієві канали і пригнічує виникнення повторних потенціалів дії на тлі тривалої деполяризації мембрани нейрона; підвищує активність γ-аміномасляної кислоти (ГАМК) у деяких підтипів ГАМК-рецепторів, а також модулює активність самих ГАМК-рецепторів індукувати потік іонів хлору у нейрони, що свідчить про посилення топіраматом активності цього інгібіторного нейротрансмітера; перешкоджає активації каїнатом чутливості підтипу каїнат/АМПК (α-аміно-3-гідрокси-5-метилізоксазол-4-пропіонова кислота)-рецепторів до глутамату, не впливає на активність N-метил-D-аспартату (NMDA) щодо підтипу NMDA-рецепторів. **Показання.** Монотерапія для лікування дорослих та дітей віком від 6 років з парціальними епілептичними нападами з або без вторинно генералізованих нападів та з первинно генералізованими тоніко-клонічними нападами. Додаткова терапія для лікування дорослих та дітей віком від 2 років з парціальними епілептичними нападами з або без вторинно генералізованих нападів, або з первинно генералізованими тоніко-клонічними нападами та лікування при нападах, асоційованих із синдромом Леннокса-Гасто. Профілактика нападів мігрені у дорослих після ретельної оцінки можливостей альтернативного лікування. Топірамат не рекомендований для лікування гострих станів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Профілактика мігрені у вагітних та жінок репродуктивного віку, якщо тільки вони не застосовують ефективні методи контрацепції. **Побічні реакції.** Назофарингіт, анемія, гіперчутливість, анорексія, зниження апетиту, депресія, брадифренія, безсоння, тривожність, сплутаність свідомості, дезорієнтація, порушення спонтанного мовлення, зміни настрою, запаморочення, головний біль, парестезії, сонливість, амнезія, погіршення пам'яті, зниження концентрації уваги, гіпогевзія, порушення координації, ністагм, дизартрія, диплопія, затуманення зору, розлади зору, біль у вухах, вертиго, порушення слуху, диспное, ринорея, диспептичні явища, діарея, нудота, дискомфорт у животі, парестезія слизової оболонки порожнини рота, гастрит, алопеція, свербіж, висипання, артралгія, спазми м'язів, м'язові посмикування, м'язова слабкість, біль у м'язах грудної клітки, дизурія, нефролітіаз, часте сечовипускання, втомлюваність, астенія тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** № UA/9877/01/01, UA/9877/01/02, Наказ МОЗ України від 01.08.14 № 537. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

TOPI-PIM-012018-007

1. Stephen L.J., Sills G.J., Brodie M.J. Topiramate in refractory epilepsy: a prospective observational study. Epilepsia. 2000 Aug;41(8):977–80. 2. Pulman J. et al. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 2. Art. No.: CD001417. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Топіромакс, Р. П. МОЗ України: № UA/9877/01/01, UA/9877/01/02, Наказ МОЗ України від 01.08.14 № 537. 4. Loder E. et al. Headache 2012; 52: 930–945. 5. Тижневик «Аптека», http://www.apteka.ua.

ТОВ Фарма Старт | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

acino

Швейцарські стандарти якості

INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПРАКТИКУЮЧОМУ НЕВРОЛОГУ
/TO PRACTICING NEUROLOGIST/

УДК 616.857-085-084 *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.5.2021.238523*

Демченко А.В., Аравіцька Д.Н.
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна
Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету, м. Запоріжжя, Україна

Мігрень: особливості фармакотерапевтичного та немедикаментозного превентивного лікування

Резюме. *Мігрень є однією з найпоширеніших форм головного болю, що може призводити до значного зниження якості життя. Виділяють мігрень з аурою, мігрень без аури, а також хронічну мігрень, що значно знижує працездатність пацієнтів і часто поєднується з психічними розладами та лікарсько-індукованим головним болем. До ускладнень мігрені відносяться мігренозний статус, персистуюча аура без інфаркту, мігренозний інфаркт (інсульт) і епілептичний напад, викликаний мігренозною аурою. Діагноз мігрені встановлюється на підставі скарг, анамнезу захворювання, даних об'єктивного огляду та діагностичних критеріїв Міжнародної класифікації головного болю 3-го перегляду. Додаткові методи дослідження рекомендуються тільки при наявності «червоних прапорців» — симптомів, що насторожують щодо вторинного характеру головного болю. Лікування мігрені спрямоване на зменшення частоти й інтенсивності нападів, на зниження кількості знеболюючих препаратів. Воно включає три основні підходи: терапію для купірування нападів, превентивну терапію та немедикаментозні методи. Для купірування нападів рекомендуються нестероїдні протизапальні засоби, прості і комбіновані анальгетики, триптани, а також препарати проти нудоти (при вираженій нудоті або блюванні). При частих або тяжких нападах мігрені, а також при хронічній мігрені показана профілактична терапія, яка включає антидепресанти, топірамат, бета-блокатори, антагоністи рецепторів ангіотензину II, ботулінічний токсин типу А — гемаглютинін комплекс і моноклональні антитіла до кальцитонін-ген-спорідненого пептиду або його рецепторів. Фармакотерапію рекомендується комбінувати з немедикаментозними методами, до яких відносяться когнітивно-поведінкова терапія, метод транскраніальної магнітної стимуляції, метод біологічного зворотного зв'язку, постізометрична релаксація, голкорефлексотерапія, лікувальна гімнастика, блокада великого потиличного нерва, зовнішня стимуляція першої гілки трійчастого нерва.*

Ключові слова: *мігрень; профілактика мігрені; лікування мігрені; топірамат; транскраніальна магнітна стимуляція; біологічний зворотний зв'язок*

Визначення та епідеміологія

Мігрень — це хронічне захворювання, яке проявляється нападами пульсуючого одностороннього головного болю (ГБ), що триває 4–72 години та супроводжується підвищеною чутливістю до світла, звуків, нудотою або блюванням (мігрень без аури) [28]. Нападу ГБ при мігрені може передувати аура (минущі неврологічні порушення), що зазвичай триває не більше 60 хвилин (мігрень з аурою) [28].

Поширеність мігрені в популяції країн Європи і США в середньому становить 14 % (17 % серед жінок і 8 % серед чоловіків) [2, 7]. Поширеність мігрені досягає максимуму у віці від 35 до 39 років, а близько 75 % хворих повідомляють про початок мігрені у віці до 35 років [52]. Мігрень не має фатального характеру, проте, за даними проєкту «Глобальний тягар хвороб» (GBD, 2019), займає серед неврологічних захворювань у чоловіків і жінок ві-

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Демченко Аліна Вікторівна, д.м.н., доцент кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, Україна; e-mail: redact@i.ua
For correspondence: Alyna Demchenko, MD, PhD, Associate Professor at the Department of family medicine therapy, cardiology and neurology, Zaporizhzhia State Medical University, Mayakovsky ave., 26, Zaporizhzhia, 69035, Ukraine; e-mail: redact@i.ua
Full list of authors information is available at the end of the article.

ком до 50 років третє місце у світі за поширеністю і друге місце — за кількістю років, прожитих з непрацездатністю [50].

Етіологія та патогенез

Мігрень є хронічним нейроваскулярним захворюванням зі спадковою схильністю. Тригеміноваскулярна система (ТВС) розглядається як анатомо-фізіологічний субстрат, що ініціює ноцицептивну передачу, внаслідок чого виникає сприйняття мігренозного болю. При впливі ендогенних та екзогенних мігренозних тригерів посилюється збудливість кори, гіпоталамуса та стовбура головного мозку, відбувається активація ТВС [5, 32]. Активація ТВС супроводжується викидом із тригеміноваскулярних закінчень больових прозапальних пептидів — вазодилататорів, в першу чергу кальцитонін-ген-спорідненого пептиду (calcitonin-gene-related peptide, CGRP), а також нейрокініну А і субстанції Р [25]. Виникаючі після цього вазодилатація та нейрогенне запалення призводять до активації больових рецепторів у стінках судин твердої мозкової оболонки. Больові імпульси надходять у сенсорну кору головного мозку, що призводить до виникнення відчуття мігренозного болю [25].

Мігренозну ауру пов'язують із виникненням і поширенням у напрямку від зорової кори до соматосенсорної та лобово-скроневої ділянок головного мозку хвилі деполяризації (збудження) нейронів — кіркової депресії (КДР), що поширюється та порушує іонні градієнти та супроводжується церебральною гіпоперфузією [3]. Швидкість і топографія КДР визначають темп, характер і послідовність симптомів виникаючої аури [1]. Гемодинамічні зміни, які супроводжують КДР, були задокументовані при нейровізуалізації в пацієнтів з мігренню з аурою, тоді як у пацієнтів з мігренню без аури ніяких змін виявлено не було [3]. У можливому каскаді подій саме КДР тимчасово відкриває нейрональні канали паннексину-1, що призводить до вивільнення медіаторів запалення (наприклад, оксиду азоту і простагландинів), які є дилататорами внутрішньочерепних артерій [25].

Генетичні особливості

У родинному анамнезі мігрень зустрічається часто, причому спадкування оцінюється приблизно в 42 % [23]. Більшість генів мають нейронну або судинну функцію. У метааналізі геному було ідентифіковано 38 локусів сприйнятливості до мігрені, а варіанти ризику розвитку мігрені мають гени, що пов'язані з судинною та вісцеральною гладкою мускулатурою [23]. Також виявляються гени, що відповідають за іонні канали, глутаматергічну трансмісію, больову чутливість і оксидантний стрес. Крім того, один ген може відповідати за декілька функцій [54].

Таким чином, генетичні дослідження показали, що ризик розвитку мігрені є полігенним, за рідкісним винятком пов'язаного з мігренню моногенного синдрому, зокрема родинної геміплегічної мігрені [23, 54].

Клінічна картина, діагностика і класифікація

Мігрень проявляється повторюваними однотипними нападами інтенсивного, частіше однобічного та пульсуючого ГБ, переважно в ділянці скроні, очей і тімені, але нерідко біль може виникати в ділянці потилиці, переходити з одного боку на інший (чергування сторін) або, рідше, мати двобічний характер. ГБ при мігрені супроводжується нудотою, блюванням, підвищеною чутливістю до світла, звуків і посилюється при фізичному навантаженні. Тривалість нападу становить від 4 годин до 3 діб; кількість днів з ГБ при епізодичній мігрені коливається від одного на рік до 14 на місяць (в середньому 2–4 дні з ГБ на місяць), при хронічній мігрені — ≥ 15 днів з ГБ на місяць [2, 28].

При мігрені з аурою фазі ГБ передують минущі неврологічні порушення. Аурою можуть бути порушення зору, зорові, нюхові, смакові, слухові або тактильні галюцинації, стовбурові симптоми [28].

Найбільш типовою є **зорова аура**, що проявляється різними феноменами (в 90 % випадків): фотопсіями, «мушками», однобічним випадінням полів зору, мерехтливою скотомою або зигзагоподібними лініями, що світяться [2]. У рідкісних випадках після аури фаза ГБ може бути відсутньою (типова аура без ГБ). При мігрені зі **стовбуровою аурою** поряд із зоровими, чутливими і/або мовленнєвими порушеннями виникають два або більше повністю оборотних стовбурових симптоми: дизартрія, запаморочення, шум у вухах, зниження слуху, диплопія, атаксія або знижений рівень свідомості. Для **геміплегічної мігрені** характерні повністю оборотні як зорові, чутливі та/або мовленнєві симптоми, так і рухові порушення (геміпарез або геміплегія). Тривалість деяких симптомів становить 5–60 хвилин, рухових розладів — до 72 годин [2].

Невід'ємною рисою мігрені є її рецидивуючий характер. Вважається, що напад мігрені може бути спровокований різними екзо- й ендогенними факторами. Найбільш частими тригерами мігрені [2] є:

— психологічні чинники: стрес, тривожні або депресивні порушення, перевтома або розслаблення після стресу;

— зміна погоди;

— гормональні чинники: період менструації, овуляції, прийом замісної гормональної естрогенумісної терапії або комбінованих оральних контрацептивів;

— дієтичні фактори: голод, вживання низки харчових продуктів (сиру, шоколаду, горіхів, копченостей, курячої печінки, авокадо, цитрусових або кофеїновмісних продуктів);

— прийом алкоголю (особливо червоного вина);

— інші фактори: нестача або надлишок нічного сну, задуха, фізичне аеробне навантаження, зорові стимули (яскраве або мерехтливе світло), шум, перебування на висоті.

Пацієнти часто описують фактори, що, на їхню думку, викликають напади мігрені (наприклад, стрес, порушення сну, певні продукти харчування та відмова від їжі). Однак, за даними літератури, ретроспективні

оцінки тригерів нападу мігрені можуть бути обмежені упередженістю та помилковою атрибуцією [30]. Висока частота неправильного визначення тригерів мігрені підтверджується дослідженням, метою якого було спровокувати напади мігрені, піддаючи пацієнтів, які мали в анамнезі мігрень з аурою, впливу тригерів. Тільки у 3 із 27 пацієнтів розвинулися напади мігрені після впливу їх особистих тригерів, що свідчить, всупереч поширеній думці, про те, що роль цих тригерів є обмеженою [30].

Діагностичні критерії мігрені

Діагностика мігрені є клінічною, тобто ґрунтується на аналізі скарг, даних анамнезу пацієнта, нормальних результатах неврологічного огляду й відповідності клінічних проявів захворювання діагностичним критеріям Міжнародної класифікації головного болю 3-го перегляду (МКГБ-3) [28].

Відповідно до МКГБ-3 виділяють основні форми мігрені: мігрень без аури (найбільш поширена — до 80 % випадків) і мігрень з аурою (до 20 % випадків) [28].

Основним клінічним проявом мігрені без аури є напад ГБ, при мігрені з аурою больовій фазі нападу передує стадія аури. Найбільш часто зустрічається мігрень з типовою аурою.

Окремо в МКГБ-3 виділяють хронічну мігрень, ускладнення мігрені й епізодичні синдроми, що можуть поєднуватися з мігренню та найчастіше зустрічаються в дитячому віці [28]. Хронічна мігрень є найбільш тяжкою формою мігрені, що обумовлює виражену дезадаптацію та зниження якості життя пацієнтів [2].

МКГБ-3 надає діагностичні критерії для трьох основних категорій мігрені: мігрені без аури, мігрені з аурою та хронічної мігрені.

Діагностичні критерії мігрені без аури (згідно з МКГБ-3) [28]:

A. Щонайменше п'ять нападів, які відповідають критеріям B–D.

B. Тривалість нападів 4–72 години (без лікування або при відсутності ефекту від лікування).

C. ГБ має як мінімум дві з наступних чотирьох характеристик:

1) однобічна локалізація;
2) пульсуючий характер;
3) середня або виражена інтенсивність болю;
4) ГБ посилюється від звичайної фізичної активності або вимагає припинення звичайної фізичної активності (наприклад, ходьба або підйом сходами).

D. ГБ супроводжується як мінімум одним із таких симптомів:

1) нудота та/або блювання;
2) фото- і фонофобія.

E. ГБ не відповідає більшою мірою іншому діагнозу з МКГБ-3.

Діагностичні критерії мігрені з аурою (згідно з МКГБ-3) [28]:

A. Щонайменше два напади, які відповідають критеріям B і C.

B. Один або більше з таких повністю оборотних симптомів аури:

1) зорові;
2) сенсорні;
3) мовленнєві та/або пов'язані з мовленням;
4) рухові;
5) стовбурові;
6) ретинальні.

C. Щонайменше три з наступних шести характеристик:

1) як мінімум один симптом аури поступово наростає протягом > 5 хвилин;
2) два або більше симптоми виникають послідовно;
3) кожен із окремо взятих симптомів триває 5–60 хвилин;
4) як мінімум один із симптомів аури є однобічним;
5) як мінімум один із симптомів аури є позитивним;
6) протягом 60 хвилин після аури або під час неї виникає ГБ.

D. ГБ не відповідає більшою мірою іншому діагнозу з МКГБ-3.

Діагностичні критерії хронічної мігрені (згідно з МКГБ-3) [28]:

A. ГБ (мігренеподібний та/або подібний до головного болю напруження) ≥ 15 днів на місяць протягом ≥ 3 місяців, що задовольняє критеріям B і C.

B. Виникнення ≥ 5 нападів, що відповідають критеріям B–D класифікації мігрені без аури та/або критеріям B–C класифікації мігрені з аурою.

C. Виникнення ГБ ≥ 8 днів на місяць протягом 3 місяців, що відповідає будь-якому з таких критеріїв:

— мігрень без аури (критерії C і D);
— мігрень з аурою (критерії B і C);
— на думку пацієнта, був напад мігрені, який купірується або полегшується прийомом препарату групи триптанів або препаратів, що містять ерготамін.

D. ГБ не відповідає більшою мірою іншому діагнозу з МКГБ-3.

Оцінка ступеня впливу мігрені на повсякденну активність пацієнтів має важливе медико-соціальне значення. Для цього в міжнародній практиці використовується шкала MIDAS (Migraine Disability Assessment) [51].

Діагностика ускладнень мігрені, до яких відносяться мігренозний статус, персистуюча аура без інфаркту, мігренозний інфаркт (інсульт) і епілептичний напад, викликаний мигренозною аурою, також є клінічною [28].

Мігренозний статус — це типовий виснажливий напад мігрені, що триває > 72 годин, протягом якого допускаються ремісії до 12 годин, пов'язані зі сном або дією препаратів.

Персистуюча аура без інфаркту — один або кілька симптомів аури, що тривають у пацієнтів > 1 тижня, без радіографічних ознак інфаркту мозку. Для диференціальної діагностики з мігренозним інфарктом необхідне проведення магнітно-резонансної томографії головного мозку.

Мігренозний інфаркт (інсульт) — це поєднання одного або більше симптомів мігренозної аури з ішемічним пошкодженням мозку, підтвердженим нейровізуалізаційними методами. Істинний мігренозний інфаркт

розвивається на тлі типового нападу мігрені з аурою, причому один або кілька симптомів аури тривають > 60 хвилин. Церебральні інфаркти, що не збігаються за часом з нападом мігрені з аурою, не можуть бути віднесені до мігренозних інфарктів.

Обстеження пацієнта з мігренню

Фізикальне обстеження включає ретельне дослідження неврологічного статусу з метою виключення органічної неврологічної симптоматики [2, 28].

При типовому перебігу мігрені неврологічний статус незмінений. При наявності у пацієнта органічної неврологічної симптоматики (менінгеальних, загальномозкових або інших вогнищевих знаків) рекомендується проведення додаткових інструментальних досліджень з метою виключення симптоматичного характеру мігрені [28].

Інструментальні дослідження і консультації фахівців рекомендовані тільки при підозрі на симптоматичний характер мігрені, тобто при нетиповому перебігу мігрені або при виявленні одного або більше сигналів небезпеки («червоних прапорців») [2, 28].

Перелік насторожуючих симптомів (сигналів небезпеки) у пацієнтів із головним болем:

— ГБ, який вперше виник після 50 років, або ГБ, який змінив свій перебіг;

— «громоподібний» ГБ або ГБ, що зростає до 10 балів за візуальною аналоговою шкалою за 1–2 секунди;

— виключно однобічний ГБ;

— ГБ без ремісій, що прогресивно посилюється;

— ГБ, що виник раптово або є незвичним для пацієнта;

— атипова мігренозна аура (з незвичними зоровими, сенсорними або руховими порушеннями та/або тривалістю > 1 години);

— зміна свідомості (оглушення, сплутаність або втрата пам'яті) або психічні порушення;

— осередкові неврологічні симптоми та симптоми системного захворювання (підвищення температури тіла, шкірні висипання, ригідність м'язів шиї, артралгії або міалгії);

— ознаки внутрішньочерепної гіпертензії (посилення ГБ при кашлі, напруженні, фізичному навантаженні);

— набряк диска зорового нерва;

— ВІЛ-інфекція, онкологічне, ендокринне чи інше системне захворювання або травма голови в анамнезі;

— дебют ГБ під час вагітності або в післяпологовому періоді;

— неефективність адекватно проведеного лікування.

Лікування

Основні цілі лікування мігрені — зменшення частоти й тяжкості нападів ГБ, зниження кількості знеболюючих засобів, що приймаються пацієнтом, профілактика хронізації захворювання і поліпшення якості життя хворих. Для досягнення цих цілей використовуються такі підходи: купірування нападів ГБ і профілактичне лікування, немедикаментозні методи лікування [28].

Купірування нападу мігрені

Медикаментозна терапія нападу мігрені призначається залежно від тяжкості нападу і ступеня дезадаптації пацієнта з урахуванням побічних ефектів препаратів [44]. При нападах легкого та помірного ступеня тяжкості рекомендують прості анальгетики та нестероїдні протизапальні засоби: ацетилсаліцилову кислоту 1000 мг, ібупрофен 400–800 мг, напроксен 550–1100 мг, диклофенак 50–100 мг, парацетамол 1000 мг [17, 34, 37, 45, 55]. При наявності у пацієнтів нудоти та/або блювання призначають антиеметики: метоклопрамід 10–20 мг, домперидон 20–30 мг. Вони також здатні покращити всмоктування анальгетиків шляхом зменшення гастростазу [17, 34, 37, 45, 55]. При тяжких нападах рекомендують триптани: суматриптан 50–100 мг, золмітриптан 2,5–5 мг, ризотриптан 10–20 мг. При мігрені без аури триптани слід приймати на самому початку нападу ГБ; при мігрені з аурою під час аури слід приймати ацетилсаліцилову кислоту або, якщо ГБ виникає одночасно з аурою або в кінці аури, триптани в кінці фази аури або на початку фази ГБ [11].

Превентивна терапія

Приблизно 38 % пацієнтів з епізодичною мігренню можуть отримати користь від профілактичної терапії, але лише менше 13 % хворих приймають профілактичні препарати [24]. Профілактична фармакотерапія знижує частоту, тяжкість нападів мігрені та дистрес, пов'язаний з ГБ, поліпшує якість життя і запобігає прогресуванню хронічної мігрені [24].

Превентивне лікування рекомендується пацієнтам, у яких спостерігаються [5, 16, 27, 31]:

— три або більше інтенсивних напади ГБ протягом місяця;

— ≥ 8 днів на місяць з ГБ при адекватному купіруванні нападів мігрені;

— тяжкі та пролонговані аури, навіть при невеликій частоті нападів;

— неефективність або погана переносимість препаратів для купірування нападів мігрені;

— хронічна мігрень;

— лікарсько-індукований ГБ;

— бажання самого пацієнта приймати профілактичну терапію для полегшення перебігу мігрені та поліпшення якості життя;

— наявність мігренозного інфаркту або мігренозного статусу в анамнезі;

— мігрень зі стовбуровою аурою;

— геміплегічна мігрень;

— виражені коморбідні порушення (в першу чергу психічні).

Профілактичне лікування вважають ефективним, якщо кількість днів із ГБ скорочується через 3 місяці терапії на 50 % і більше від вихідного значення [27, 31].

Як **лікарські засоби першого вибору для профілактики мігрені** рекомендуються бета-адреноблокатори (метопролол, пропранолол), антиконвульсанти (топірамат, вальпроєва кислота), ботулінічний токсин типу

А — гемаглютинін комплекс (тільки для хронічної мігрені) і моноклональні антитіла до пептиду, що кодуються геном кальцитоніну (CGRP) або його рецепторів [7, 13, 24, 29, 41, 56].

Як **засоби другого вибору для профілактики мігрені** призначають бета-блокатори (метопролол, пропранолол), антидепресанти (амітриптилін, венлафаксин) і антагоніст рецепторів ангіотензину II (кандесартан) [24, 31, 53, 58] (табл. 1).

Пацієнтам із хронічною мігренню для зниження частоти нападів мігрені необхідна превентивна терапія, ефективність якої визначається впливом на основні патофізіологічні механізми хронізації болю при хронічній мігрені: сенситизацію тригемінальних нейронів, зниження антиноцицептивних церебральних впливів стовбура, а також підвищення збудливості нейронів кори головного мозку [7].

Застосування **протиепілептичних препаратів** у превентивному лікуванні мігрені було ініційовано коморбідністю мігрені й епілепсії (їх поєднання зустрічається частіше, аніж кожне з захворювань окремо) [5]. Спільність клінічної картини мігрені й епілепсії (пароксизмальний перебіг) і терапевтична відповідь на одні й ті ж фармакологічні препарати дозволяють припустити наявність в обох нозологіях подібних патогенетичних механізмів [49]. Знеболюючий ефект антиконвульсантів, серед яких найкращу доведену ефективність при хронічній мігрені має **топірамат**, обумовлений збільшенням порогу збудливості, що призводить до стабілізації нейронів і, таким чином, до зниження гіперзбудливості кіркових нейронів, що вважається важливим електрофізіологічним параметром, який лежить в основі патогенезу епілепсії та мігрені [46]. Механізм дії топірамату є мультиспрямованим і пояснюється впливом на нейротрансмісію у ноцицептивній системі за допомогою зниження надмірної активності сенситизованих тригемінальних нейронів шляхом впливу на Na^+- і Ca^{2+}-іонні канали, пригніченням вивільнення кальцитонін-генспорідненого пептиду, здатністю перешкоджати нейрональній гіперзбудливості, модулюючи вивільнення глутамату, а також наявністю нейропластичних властивостей, що дає підставу віднести протиепілептичні препарати (топірамат) до нейромодуляторів або нейростабілізаторів [33, 49].

Дослідження показують, що при мігрені спостерігаються субклінічні структурні зміни мозку й стійкі зміни сприйняття болю, які в деяких випадках корелюють з тривалістю захворювання і частотою нападів та можуть відігравати роль у трансформації епізодичної мігрені в її хронічні форми [46]. Раннє і тривале профілактичне лікування може знизити ризик такої трансформації. Дані дослідження свідчать про те, що топірамат за рахунок зменшення частоти нападів мігрені і використання ліків може запобігти негативному прогресуванню епізодичної мігрені в її хронічну форму [33, 49]. В літературі опубліковані результати трьох широкомасштабних плацебо-контрольованих досліджень, у яких вивчались ефективність і безпека профілактичного лікування мігрені топіраматом у дозах 50, 100 і 200 мг на добу в пацієнтів із хронічною мігренню і лікарсько-індукованим ГБ. За даними досліджень, превентивна терапія топіраматом у добовій дозі 100 мг знижує частоту й інтенсивність мігренозних атак і покращує якість життя пацієнтів [22]. У дослідженні А.М. Кривчун (2018) показано, що топірамат в дозі 50 мг на добу знижує частоту, тривалість та інтенсивність мігренозних атак та є ефективним препаратом для превентивного лікування мігрені [4]. У дослідженні Г.Р. Табеєвої (2012) також доведена ефективність застосування топірамату в дозі 100 мг у пацієнтів з частою епізодичною мігренню та хронічною мігренню [1].

Дані дослідження S.D. Silberstein (2017) свідчать про перевагу застосування пролонгованої форми топірама-

Таблиця 1. Препарати для превентивної терапії мігрені

Препарат	Добова доза, мг	Рівень доказовості
Бета-блокатори: — метопролол — пропранолол	 50–200 40–240	 A A
Сартани: — кандесартан	 16	 A
Антиконвульсанти: — вальпроєва кислота — топірамат	 500–1000 25–100	 A A
Ботулінічний токсин типу А	155–195 ОД	A
Антидепресанти: — амітриптилін — венлафаксин	 50–100 75–150	 B B
Інші засоби: — напроксен — бісопролол — ацетилсаліцилова кислота — габапентин	 550–1100 5–10 300 1200–1600	 B B C C

ту порівняно з формою з негайним вивільненням, що ґрунтується на фармакодинамічному ефекті топірамату, пов'язаному зі значним зниженням коливань концентрації в плазмі при уповільненні всмоктування препарату. Результати ретроспективних досліджень пацієнтів з мігренню підтверджують клінічно значущу перевагу топірамату з пролонгованим вивільненням порівняно з топіраматом із негайним вивільненням з точки зору значно більш рідкого розвитку побічної дії у вигляді когнітивного дефіциту, поліпшення прихильності до лікування та загальних кращих результатів профілактики мігрені за допомогою топірамату з пролонгованим вивільненням [49].

На сьогодні нейрофізіологічне дослідження (електроенцефалографія, транскраніальна магнітна стимуляція, електроміографія) активно застосовується для функціональної оцінки компонентів нервової системи і тому стало цінним інструментом для вивчення патофізіології мігрені й ефективності проведеного фармакологічного лікування [9]. У сучасній літературі є дані, що підтверджують клінічну та нейрофізіологічну ефективність топірамату. Дані досліджень, в яких застосовували транскраніальну магнітну стимуляцію (ТМС), показали, що в процесі лікування топіраматом у пацієнтів з частою епізодичною мігренню і хронічною мігренню знижується збудливість рухової та зорової кори головного мозку [6]. У пацієнтів з мігренню одночасно з клінічним поліпшенням перебігу мігрені змінювалися показники кортикальної збудливості, що були оцінені з використанням методу ТМС [6]. Так, спочатку більш низький, ніж у здорових, поріг викликаної моторної відповіді і поріг фосфенезу в пацієнтів із хронічною мігренню на тлі лікування топіраматом підвищувались, що свідчило про вихідну кортикальну гіперзбудливість та її регрес на тлі лікування [6]. За результатами досліджень В. Шевченко, А. Артеменко і співавт. (2018), зміна кортикальної збудливості під впливом топірамату відрізняється від такої при прийомі інших лікарських засобів для профілактики мігрені [6]. Наприклад, застосування вальпроєвої кислоти, метопрололу та леветирацетаму в пацієнтів з мігренню призводило до підвищення тільки порогу фосфогенезу [21, 60]. У роботі В. Шевченко (2018) виявлена відсутність значущих кореляцій між частотою ГБ, порогом фосфогенезу і порогом викликаної моторної відповіді на тлі лікування топіраматом. Даний факт дозволяє вважати, що клінічний ефект топірамату не може бути пояснений тільки впливом на збудливість кори головного мозку [6]. Ймовірно, вплив топірамату на різні патофізіологічні механізми хронічної мігрені, включаючи кортикальну гіперзбудливість, є основою його високої клінічної ефективності [6].

Таким чином, топірамат, ймовірно, є мультимодальним профілактичним засобом, висока клінічна ефективність якого пояснюється можливістю його дії при різних формах мігрені: зниження частоти епізодичної мігрені, профілактика та лікування хронічної мігрені.

Немедикаментозне лікування мігрені

Фармакотерапію мігрені доцільно поєднувати з немедикаментозними методами, що підвищують ефективність лікування в цілому і комплаєнтність пацієнтів. За даними досліджень, найбільшу ефективність при мігрені (рівень доказовості B–C) мають біологічний зворотний зв'язок (БЗЗ), когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) і ТМС. Помірний ефект (недостатній рівень доказовості) мають фізіотерапія, голкорефлексотерапія й остеопатичні техніки. При наявності в пацієнтів з мігренню вираженої дисфункції перикраніальних м'язів можуть бути корисними постізометрична релаксація, масаж комірцевої зони, мануальна терапія, лікувальна гімнастика [2, 5].

Метод БЗЗ є ефективним у лікуванні мігрені та проводиться з використанням спеціального обладнання для реєстрації, посилення та «звороту» пацієнту фізіологічної інформації [43]. Підґрунтям БЗЗ є залежність між вегетативними та психічними функціями організму. L.S. Williams зі співавт. повідомляють про відсутність неврологічних захворювань, що перебігають без коморбідних тривожних або депресивних розладів [57]. Тривога прямо пов'язана з напруженням поперечно-смугастої мускулатури, в процесі температурно-міографічного тренінгу зниження тривоги відбувається за рахунок глибокої релаксації [24].

КПТ — психотерапевтичний метод, що рекомендується пацієнтам як профілактичне лікування епізодичної та хронічної мігрені. КПТ може призначатися пацієнтам з різною частотою мігренозних нападів [24, 26, 38].

ТМС на сьогодні є одним із багатообіцяючих методів, який призводить до зменшення частоти, тривалості та інтенсивності нападів мігрені, коморбідних депресивних розладів і пов'язаних з ними функціональних порушень, а також частоти застосування знеболюючих препаратів. Експертна група оцінила як помірний загальний рівень доказовості та рекомендації для клінічного застосування ТМС для лікування нападів мігрені та її профілактики [40]. Безпека ТМС у клінічній практиці, зокрема при лікуванні гострої мігрені, підтверджується даними біологічних, емпіричних і клінічних досліджень [18, 40]. Сучасні дані рекомендують використання ТМС при мігрені шляхом стимуляції або моторної кори (M1), або дорсолатеральної префронтальної кори (DLPFC) [40]. Генерація коротких магнітних імпульсів спеціальним магнітним індуктором у зоні церебральної кори дозволяє безболісно індукувати кортикальні нейрони. Цей вплив призводить до нейрональної деполяризації і може впливати на кортикальну збудливість нейронів, хоча механізми ще недостатньо вивчені [6].

На сьогодні ТМС рекомендується як додаткова профілактична терапія мігрені [14, 42]. За результатами метааналізу L. Lan, X. Zhang (2017), неінвазивне лікування мігрені методом ТМС є ефективним у терапії епізодичної мігрені, купіруванні нападів мігрені з аурою, але не поліпшує значуще перебіг хронічної мігрені [14, 36, 42, 52].

Блокада великого потиличного нерва за допомогою глюкокортикоїдів і місцевих анестетиків може рекомендуватися як додатковий метод профілактичної терапії мігрені в поєднанні з фармакотерапією та іншими немедикаментозними методами [8, 15].

Зовнішня стимуляція першої гілки трійчастого нерва (надочного нерва) — неінвазивний метод лікування мігрені, який проводиться за допомогою апарату Цефалі. Метод використовується як для купірування нападів мігрені, так і для їх профілактики [12, 47].

Електрична стимуляція потиличних нервів (нейростимуляція) — інвазивний метод, який може бути рекомендований пацієнтам з рефрактерною хронічною мігренню [10, 59]. Відповідно до міжнародної домовленості між експертами, рефрактерною мігрень визнається в тому випадку, якщо пацієнт виключив тригерні фактори, модифікував спосіб життя, не зловживає знеболюючими препаратами, отримував як мінімум два курси стандартної профілактичної фармакотерапії в адекватних дозах не менше 3 місяців, але значущого зниження частоти ГБ і поліпшення якості життя так і не досяг [48].

Постізометрична релаксація застосовується в пацієнтів з мігренню і поєднаним вираженим перикраніальним м'язово-тонічним синдромом [19, 24]. Метод спрямований на розслаблення перикраніальних м'язів, вправи включають два етапи — скорочення і розслаблення напружених м'язів.

Голкорефлексотерапія рекомендується як профілактичне лікування мігрені, є ефективною при її епізодичній і хронічній формі [20, 60].

Лікувальна гімнастика може бути рекомендована для запобігання нападам мігрені [35, 39]. Інтенсивність вправ повинна бути невисокою, частота занять — 3–4 рази на тиждень тривалістю від 20 до 60 хвилин.

Таким чином, протягом останнього десятиліття з'явилося нове розуміння патогенезу мігрені, розроблені ефективні фармакотерапевтичні і немедикаментозні методи лікування нападів мігрені і профілактики її трансформації у хронічну форму. Проте, незважаючи на успіх у лікуванні мігрені, деякі питання патофізіології мігрені та її окремих проявів досі залишаються не до кінця зрозумілими, і тому триває пошук більш ефективних і безпечних методів терапії. Наведені результати аналізу літератури можуть бути корисними лікарям, які надають медичну допомогу пацієнтам з мігренню.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. Топирамат в лечении хронической мигрени. Журнал неврологии и психиатрии. 2012. № 12. С. 31-35.

2. Осипова В.В., Филатова Е.Г., Артеменко А.Р. Дагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. Журнал неврологии и психиатрии. 2018. Т. 48. № 5. С. 621-635.

3. Калашников В.И., Абдуллаев Р.Я., Костюковская А.Е. Роль дуплексного сканирования магистральных артерий головы и магнитно-резонансной томографии в диагностике структурно-гемодинамических нарушений при мигрени. Український радіологічний журнал. 2015. Т. 23. № 1. С. 18-22.

4. Кривчун А.М. Топірамат в превентивному лікуванні мігрені. Вісник проблем біології і медицини. 2018. Вип. 4(2). С. 148-151. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2018_4(2)_34.

5. Филатова Е.Г. Профилактическая терапия мигрени: от клинических рекомендаций к клинической практике. Консилиум. Неврология. 2018. № 1 (161). С. 26-29.

6. Шевченко В., Артеменко А., Куренков А. Клинические и нейрофизиологические эффекты топирамата при хронической мигрени. Врач. 2018. № 29(11). С. 66-69. https://doi.org/10.29296/25877305- 2018-11-14

7. Agostoni E.C., Barbanti P., Calabresi P., et al. Italian chronic migraine group. Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review. J. Headache Pain. 2019 Aug 30. № 20(1). P. 92. doi: 10.1186/s10194-019-1038-4. PMID: 31470791. PMCID: PMC6734211.

8. Allen S.M., Mookadam F., Cha S.S. et al. Greater occipital nerve block for acute treatment of migraine headache: a large retrospective cohort study. J. Am. Board Fam. Med. 2018. № 1(2). P. 211-8. doi: 10.3122/jabfm.2018.02.170188

9. Ambrosini A., Magis D., Schoenen J. Migraine-clinical neurophysiology. Handb. Clin. Neurol. 2010. № 97. P. 275-93. doi: 10.1016/S0072-9752(10)97023-1. PMID: 20816429.

10. Cadalso R.T. Jr., Daugherty J., Holmes C. et al. Efficacy of electrical stimulation of the occipital nerve in intractable primary headache disorders: a systematic review with meta-analyses. J. Oral. Facial. Pain Headache. 2018. № 32(1). P. 40-52. doi: 10.11607/ofph.1784.

11. Cameron C., Kelly S., Hsieh S.C., et al. Triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis. Headache. 2015. № 55(suppl. 4). P. 221-35. doi: 10.1111/head.12601.

12. Chou D., Yugrakh M., Winegarne D. et al. Acute-migraine-therapy-with-external-trigeminal-neurostimulation-ACME-A-randomized-controlled-trial. Cephalalgia. 2019. № 39(1). P. 3-14. doi: 10.1177/0333102418811573.

13. Chronicle E.P., Mulleners W.M. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. Cochrane Database Syst. Rev. 2016. № 5. CD003226. doi: 10.1002/14651858.CD003226.pub3.

14. Conforto A.B., Amaro E.Jr., Goncalves A.L. et al. Randomized, proof-of-principle clinical trial of active transcranial magnetic stimulation in chronic migraine. Cephalalgia. 2014. № 34(6). P. 464-72. doi: 10.1177/0333102413515340.

15. Cuadrado M.L., Aledo-Serrano A., Navarro P. et al. Short-term effects of greater occipital nerve blocks in chronic migraine: a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Cephalalgia. 2017. № 37. P. 864-72. doi: 10.1177/0333102416655159.

16. Dekker F., Neven A.K., Andriesse B. et al. Prophylactic treatment of migraine by GPs: a qualitative study. Br. J. Gen. Pract. 2012. № 62(597). P. 268-74. doi: 10.3399/bjgp12X636100.

17. Derry S., Moore R.A. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst. Rev. 2013. № 4. CD008040. doi: 10.1002/14651858.CD008040.pub3.

18. Dodick D.W., Schembri C.T., Helmuth M., Aurora S.K. Transcranial magnetic stimulation for migraine: a safety review. Headache. 2010 Jul. № 50(7). P. 1153-63. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01697.x. Epub 2010 Jun 10. PMID: 20553334.

19. Falsiroli Maistrello L., Geri T., Gianola S. et al. Effectiveness of trigger point manual treatment on the frequency, intensity, and duration of attacks in primary headaches: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front. Neurol. 2018. № 9. P. 254. doi: 10.3389/fneur.2018.00254.

20. Feng-Jiao Shen, Jia Xu, Yi-Jun Zhan et al. Acupuncture for migraine: A systematic review and meta-analysis. World J. Acupunct. Moxibustion. 2019. № 29(1). P. 7-14. doi: 10.1016/j.wjam.2019.03.004.

21. Gerwig M., Niehaus L., Kastrup O. et al. Beta-blocker migraine prophylaxis affects the excitability of the visual cortex as revealed by transcranial magnetic stimulation. J. Headache Pain. 2012. № 13(1). P. 83-9. doi: 10.1007/s10194-011-0401-x.

22. Golovacheva V.A., Parfenov V.A. Triptany v lechenii migreni. Meditsinskiy sovet. 2015. № 10. P. 26-32. [in Russian]

23. Gormley P., Anttila V., Winsvold B.S. et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. Nat. Genet. 2016. № 48. P. 856-66.

24. Ha H., Gonzalez A. Migraine Headache Prophylaxis. Am. Fam. Physician. 2019 Jan 1. № 99(1). P. 17-24. PMID: 30600979.

25. Hansen J.M., Hauge A.W., Olesen J., Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. Cephalalgia. 2010. № 30. P. 1179-86.

26. Harris P., Loveman E., Clegg A. et al. Systematic review of cognitive behavioural therapy for the management of headaches and migraines in adults. Br. J. Pain. 2015. № 9(4). P. 213-24. doi: 10.1177/2049463715578291.

27. He A., Song D., Zhang L., Li C. Unveiling the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic medications for migraine: pairwise and network-meta analysis. J. Headache Pain. 2017. № 18(1). P. 26. doi: 10.1186/s10194-017-0720-7.

28. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. Cephalalgia. 2018 Jan. № 38(1). P. 1-211. doi: 10.1177/0333102417738202. PMID: 29368949.

29. Herd C.P., Tomlinson C.L., Rick C. et al. Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. Cochrane Database Syst. Rev. 2018. № 6. CD011616. doi: 10.1002/14651858.CD011616.pub2.

30. Hougaard A., Amin F.M., Hauge A.W., Ashina M., Olesen J. Provocation of migraine with aura using natural trigger factors. Neurology. 2013. № 80. P. 428-31.

31. Jackson J.L., Cogbill E., Santana-Davila R. et al. Comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the pophylaxis of migraine headache. PLoS One. 2015. № 10(7). P. e0130733. doi: 10.1371/journal.pone.0130733.

32. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. Cephalalgia. 2007. № 27. P. 394-402.

33. Khalil N.Y., AlRabiah H.K., Al Rashoud S.S., Bari A., Wani T.A. Topiramate: Comprehensive profile. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol. 2019. № 44. P. 333-378. doi: 10.1016/bs.podrm.2018.11.005. Epub 2019 Jan 14. PMID: 31029222.

34. Kirthi V., Derry S., Moore R. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst. Rev. 2013. № 4. CD008041. doi: 10.1002/14651858.CD008041.pub3.

35. Kroll L.S., Hammarlund C.S., Linde M. et al. The effects of aerobic exercise for persons with migraine and co-existing tension-type headache and neck pain. A randomized, controlled, clinical trial. Cephalalgia. 2018. № 38(12). P. 1805-16. doi: 10.1177/0333102417752119.

36. Lan L., Zhang X., Li X., Rong X., Peng Y. The efficacy of transcranial magnetic stimulation on migraine: a meta-analysis of randomized controlled trails. J. Headache Pain. 2017 Aug 22. № 18(1). P. 86. doi: 10.1186/s10194-017-0792-4. PMID: 28831756; PMCID: PMC5567575.

37. Law S., Derry S., Moore R.A. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst. Rev. 2013. № 10. CD009455. doi: 10.1002/14651858.CD009455.pub2.

38. Lee H.J., Lee J.H., Cho E.Y. et al. Efficacy of psychological treatment for headache disorder: a systematic review and meta-analysis. J. Headache Pain. 2019. № 20(1). P. 17. doi: 10.1186/s10194-019-0965-4.

39. Lemmens J., de Pauw J., van Soom T. et al. The effect of aerobic exercise on the number of migraine days, duration and pain intensity in migraine: a systematic literature review and meta-analysis. J. Headache Pain. 2019. № 20(1). P. 16. doi: 10.1186/s10194-019-0961-8.

40. Leung A., Shirvalkar P., Chen R. et al. Transcranial Magnetic Stimulation for Pain, Headache, and Comorbid Depression: INS-NANS Expert Consensus Panel Review and Recommendation. Neuromodulation. 2020 Apr. № 23(3). P. 267-290. doi: 10.1111/ner.13094. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32212288.

41. Linde M., Mulleners W.M., Chronicle E.P., McCrory D.C. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst. Rev. 2013. № 6. CD010611. doi: 10.1002/14651858.CD010611.

42. Misra U.K., Kalita J., Bhoi S.K. High-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled study. J. Neurol. 2013. № 260(11). P. 2793-801. doi: 10.1007/s00415-013-7072-2.

43. Nestoriuc Y., Martin A., Rief W., Andrasik F. Biofeedback treatment for headache disorders: a comprehensive eficacy review. Appl. Psychophysiol. Biofeedback. 2008. № 33. P. 125-40. doi: 10.1007/s10484-008-9060-3.

44. Orr S.L., Aube M., Becker W.J. et al. Canadian Headache Society systematic review and recommendations on the treatment of migraine pain in emergency settings. Cephalalgia. 2015. № 35. P. 271. doi: 10.1177/0333102414535997.

45. Rabbie R., Derry S., Moore R.A. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst. Rev. 2013. № 4. CD008039. doi: 10.1002/14651858.CD008039.pub3.

46. Ruiz L., Ferrandi D. Topiramate in migraine progression. J. Headache Pain. 2009 Dec. № 10(6). P. 419-22. doi: 10.1007/s10194-009-0164-9. Epub 2009 Oct 17. PMID: 19838625. PMCID: PMC3476219.

47. Schoenen J., Vandersmissen B., Jeangette S. et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator. A randomized controlled trial. Neurology. 2013. № 80. P. 697-704. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182825055.

48. Schulman E.A., Lake A.E. 3rd, Goadsby P.J. et al. Defining refractory migraine and refractory chronic migraine: proposed criteria from the Refractory Headache Special Interest Sectionof the American Headache Society. Headache. 2008. № 48(6). P. 778-82. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01132.x.

49. Silberstein S.D. Topiramate in Migraine Prevention: A 2016 Perspective. Headache. 2017 Jan. № 57(1). P. 165-178. doi: 10.1111/head.12997. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27902848.

50. Steiner T.J., Jensen R., Katsarava Z. et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): on behalf of the European Headache Federation and Lifting the Burden: the Global Campaign against Headache. J. Headache Pain. 2019. № 20. P. 57.

51. Stewart W.F., Lipton R.B., Kolodner K.B., Sawyer J., Lee C., Liberman J.N. Validity of the migraine disability assessment (MIDAS) score in comparisonto a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. Pain. 2000. № 88(1). P. 41-52. https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00305-5

52. Stilling J.M., Monchi O., Amoozegar F., Debert C.T. Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation (TMS/tDCS) for the Treatment of Headache: A Systematic Review. Headache. 2019 Mar. № 59(3). P. 339-357. doi: 10.1111/head.13479. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30671941.

53. Stovner L.J., Linde M., Gravdahl G.B. et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double crossover study. Cephalalgia. 2014. № 34(7). P. 523-32. doi: 10.1177/033310241351534.

54. Sutherland H.G., Griffiths L. R. Genetics of Migraine: Insights into the Molecular Basis of Migraine Disorders. Headache. 2017. Vol. 57. № 4. P. 537-569.

55. Suthisisang C.C., Poolsup N., Suksomboon N. et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of naproxen sodium in the acute treatment of migraine. Headache. 2010. № 50(5). P. 808-18. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01635.x.

56. Tepper S., Ashina M., Reuter U. et al. Safety and efficacy of erenumab forpreventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Neurol. 2017. № 16. P. 425-34. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30083-2.

57. Williams L.S., Jones W.J., Shen J. Prevalence and impact of depression and pain in neurology outpatients. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2003. Vol. 74. P. 1587-1589.

58. Xu X.M., Yang C., Liu Y. et al. Efficacy and feasibility of antidepressants for the prevention of migraine in adults: a meta-analysis. Eur. J. Neurol. 2017. № 24(8). P. 1022-31. doi: 10.1111/ene.13320.

59. Yang Y., Song M., Fan Y., Ma K. Occipital nerve stimulation for migraine: a systematic review. Pain Pract. 2016. № 16(4). P. 509-17. doi: 10.1111/papr.12303.

60. Yin Jiang, Peng Bai, Hao Chen et al. The effect of acupuncture on the quality of life in patients with migraine: a systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol. 2018. № 9. P. 1190. doi: 10.3389/fphar.2018.01190.

61. Young W., Shaw J., Bloom M. et al. Correlation of increase in phosphene threshold with reduction of migraine frequency: observation of levetiracetam-treated subjects. Headache. 2008. № 48. P. 1490-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01292.x.

UA-TOPI-PUB-092021-010

Отримано/Received 11.08.2021
Рецензовано/Revised 25.08.2021
Прийнято до друку/Accepted 02.09.2021

Information about authors

A. Demchenko, MD, PhD, Associate Professor at the Department of family medicine therapy, cardiology and neurology, Deputy Director of educational and scientific medical center "University Clinic", Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

D. Aravitska, PhD-student at the Department of family medicine therapy, cardiology and neurology, neurologist at the diagnostical department of educational and scientific medical center "University Clinic", Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Conflicts of interests. Not declared.

A.V. Demchenko, D.N. Aravitska
Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine
Scientific Training Center "University Hospital" of Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Migraine: features of pharmacotherapeutic and drug-free preventive treatment

Abstract. Migraine is one of the most common forms of headache, which can lead to a significant reduction in quality of life. There is migraine with aura, migraine without aura, as well as chronic migraine, which significantly reduces the efficiency of patients and is often combined with mental disorders and drug-induced headaches. Complications of migraine include migraine status, persistent aura without a heart attack, migraine heart attack (stroke) and epileptic seizure caused by migraine aura. The diagnosis of migraine is established based on complaints, medical history, objective examination data, and diagnostic criteria of the International Headache Classification of the 3rd revision. Additional research methods are recommended only in the presence of "red flags" — symptoms that alert to the secondary nature of the headache. Migraine treatment is aimed at reducing the frequency and intensity of attacks, reducing the number of pharmatherapeutical analgesics. It includes three main approaches: seizure relief therapy, preventive therapy, and non-drug methods. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, simple and combined analgesics, triptans, as well as anti-nausea drugs (for severe nausea or vomiting) are recommended for seizures relief. In case of frequent or severe migraine attacks, as well as in case of chronic migraine, prophylactic therapy is indicated, which includes antidepressants, topiramate, beta-blockers, angiotensin II receptor antagonists, botulinum toxin type A-hemagglutinin complex and monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide receptors. Pharmacotherapy is recommended to be combined with non-drug methods, which include cognitive-behavioral therapy, the method of transcranial magnetic stimulation, the method of biological feedback, postsphygmic period, acupuncture, therapeutic exercises, block of greater occipital nerve, and stimulation of the first trigeminal nerve.

Keywords: migraine; migraine prevention; migraine treatment; topiramate; transcranial magnetic stimulation; biological feedback

Дослідження CARS та інші вагомі докази ефективності Церебролізину в постінсультній реабілітації: думка експертів

Ще у 2004 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) назвала інсульт глобальною епідемією. І незважаючи на заходи, спрямовані на зниження частоти серцево-судинних захворювань і смертності від інсульту, тягар хвороби залишається високим. Проблемою є не лише вражаючі показники смертності. Сьогодні інсульт є провідною причиною інвалідності у світі (Всесвітня організація боротьби з інсультом (WSO), 2019).

Саме тому важливого значення набувають не лише превентивні заходи, а й пошук ефективних методів післяінсультної реабілітації, спрямованих на зменшення шкоди, завданої головному мозку хворого. Основна мета таких інтервенцій полягає в тому, щоб почати діяти одразу ж після екстреного лікування, щоб пацієнти могли максимально швидко адаптуватися та відновити соціальне функціонування.

До уваги читачів пропонуємо інтерв'ю з трьома досвідченими неврологами, які кілька років тому брали участь як дослідники в міжнародному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні CARS (Dafin F. Muresanu et al., 2016): професоркою Тамарою Сергіївною Міщенко з Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, професором Сергієм Петровичем Московком з Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та професоркою, членкинею-кореспонденткою НАМН України Людмилою Антонівною Дзяк із Дніпровського державного медичного університету.

У дослідженні, що стало темою розмови, порівнювали ефективність стандартизованої нейрореабілітації в пацієнтів після перенесеного інсульту з такою з додаванням фармакологічного засобу Церебролізин®. Зараз цей метод лікування широко визнаний на міжнародному рівні, і ми хотіли поговорити з українськими дослідниками про їхню думку щодо результатів випробування CARS.

Професорка Тамара Сергіївна Міщенко

— Шановна Тамаро Сергіївно, яка статистика інсультів на сьогодні у світі? В Україні?

— За даними ВООЗ, щороку інсульт вражає понад 17 млн людей на планеті. Згідно з даними WSO, кожна четверта людина має ризик розвитку інсульту протягом життя. До того ж інсульт є руйнівним захворюванням і основною причиною втрати працездатності та смерті в усьому світі, через інсульт щороку помирають 6,7 млн осіб.

В Україні проблема інсульту, як і інших серцево-судинних захворювань, є надзвичайно гострою — вони призводять до 67 % усіх смертей. За цим показником, на жаль, наша країна лишається одним із європейських лідерів. Дані Міністерства охорони здоров'я України свідчать, що інсульт щороку діагностують у більше ніж 120 тис. наших співвітчизників (понад третину з них становлять особи працездатного віку); від 35 до 40 тисяч пацієнтів в Україні помирають унаслідок інсультів щороку.

— Чи змінилися тенденції щодо поширення інсультів у світі за останні роки?

— Так. Як було сказано, сьогодні кожен четвертий має ризик розвитку інсульту, хоча лише 10 років тому він загрожував одному з шести.

Причому якщо раніше він траплявся переважно в пацієнтів віком 55—60 років, то нині близько третини випадків припадають на осіб працездатного віку (30—40 років). Загалом інсульт стрімко «молодшає» — епізод цієї судинної катастрофи зафіксований навіть у дворічної дитини.

— Чи подібні світові тенденції до українських? Якщо ні, то в чому причина?

— За показником смертності від серцево-судинних захворювань Україна посідає перше місце в Європі і друге у світі. Понад 400 тис. життів українців щороку забирають інфаркти, інсульти, ішемічна хвороба серця тощо. Серед них частка смертей від інсульту — більше ніж чверть.

Складно назвати одну чи хоча б кілька причин такого невтішного лідерства — тут і соціально-економічні чинники, і ментальні та психологічні особливості наших співвітчизників, і недостатнє інформування про причини й наслідки серцево-судинних хвороб та способи їх профілактики. От скажімо, головним фактором ризику розвитку інсульту вважається нелікована або неефективно лікована артеріальна гіпертензія, але безліч наших співгромадян не перевіряють рівень артеріального тиску. А щодо дотримання здорового способу життя, нормальної фізичної активності, правильного харчування, виключення куріння та обмеження вживання алкоголю, уникнення стресів і негативних емоцій і говорити годі.

Щодо допомоги людині, у якої розвинувся інсульт, то спеціалізованих інсультних відділень і центрів із належними нейровізуалізацією та лікуванням таких хворих в Україні недостатньо. Крім того, бракує реабілітаційних центрів, де хворих ставлять на ноги після інсульту, заново навчаючи вставати, ходити, розмовляти.

— Тамаро Сергіївно, розкажіть, будь ласка, у чому полягала суть дослідження CARS і які, на ваш погляд, головні висновки можна зробити за результатами цього дослідження?

— Метою проспективного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого багатоцентрового дослідження CARS було вивчення динаміки відновлення моторної функції верхньої кінцівки, втраченої внаслідок інсульту, та з'ясування ефекту раннього початку терапії препаратом Церебролізин® на тлі стандартизованої реабілітаційної терапії з оцінкою результату на 90-й день після початку симптомів захворювання.

Пацієнти отримували Церебролізин® (30 мл/добу) або плацебо (фізіологічний розчин) один раз на добу протягом 21 дня. Лікування починалося через 24–72 години після розвитку інсульту. Також пацієнти брали участь у стандартній програмі реабілітації тривалістю 21 день, яка починалася в межах 72 годин після розвитку інсульту.

Первинною кінцевою точкою виступала оцінка за шкалою ARAT (Action Research Arm Test) на 90-й день від початку захворювання.

Оцінка ефекту лікування в балах за шкалою ARAT на 90-й день продемонструвала виражену перевагу препарату Церебролізин® порівняно з плацебо.

При багатовимірному аналізі величини ефекту щодо загального стану за 12 різними шкалами відзначено перевагу препарату Церебролізин® у діапазоні від невеликої до середньої.

Крім того, Церебролізин® був безпечним у застосуванні і мав хорошу переносимість.

Тобто застосування Церебролізину® сприятливо впливало на функціональне відновлення і загальні результати в ранньому реабілітаційному періоді після інсульту.

Поєднання нейротрофічного агента, такого як Церебролізин®, зі стандартизованою програмою для рухової реабілітації та початок цієї терапії у гострій фазі після інсульту були на той час новим підходом. Ми не знали, чого очікувати, але гіпотеза про те, що ці два методи лікування разом покращать результат пацієнта, була дуже інтригуючою.

Тож ви можете собі уявити, як ми зраділи, що результати були настільки сприятливими.

Це дослідження також дало поштовх до активнішої роботи з мобілізації та реабілітації пацієнтів у гострій фазі після інсульту — концепція набагато краще реалізована у світі, але все ще нова в Україні на момент проведення випробування CARS. Зараз це стандартна комбінація лікування, що використовується в усіх основних рекомендаціях із постінсультної реабілітації із високим рівнем доказовості.

— У яких саме міжнародних настановах рекомендується ця схема лікування?

— По-перше, це рекомендації Австрійської асоціації боротьби з інсультом (ASS) 2018 року (Greisenegger S., Knoflach M. et al.), де Церебролізин® розглянутий як засіб, який може покращувати відновлення рухової функції верхньої кінцівки. А ми знаємо, що саме парез верхньої кінцівки є найбільш поширеним ускладненням після інсульту, який часто визначає подальшу працездатність пацієнта та якість його життя.

По-друге, це настанови Німецького товариства нейрореабілітації (DGNR) 2020 року (Prof. Dr. med. Thomas Platz et al., 2020), де призначення Церебролізину® рекомендується починати якомога швидше, із 24–72-ї години після інсульту, та продовжувати, якщо добре переноситься, протягом 21 дня. Важливим фактом є те, що Швейцарське товариство з реабілітації користується цими ж настановами.

У канадському огляді доказових даних щодо методів реабілітації пацієнтів після інсульту (Prof. Teasel et al., 2020) Церебролізин® визнаний як засіб, що поліпшує моторну функцію верхньої кінцівки (рівень доказовості 1A), знижує тяжкість інсульту та покращує якість життя після нього (рівень доказовості 1B).

Також Церебролізин® включений до польських рекомендацій із лікування ішемічного інсульту як препарат, застосування якого під час ранньої реабілітації після інсульту покращує неврологічний статус та рухові функції і може сприяти зменшенню спастичності при парезі верхніх кінцівок.

І я думаю, що про переваги поєднання стандартних методів реабілітації з таким засобом, як Церебролізин®, широко відомо, але, на жаль, воно ще не так часто застосовується.

— Якщо Ви матимете можливість надіслати коротке повідомлення своїй авдиторії, яким воно буде?

— Безперечно, підхід до постінсультної реабілітації хворих має бути індивідуальним для кожного пацієнта. Проте основні принципи реабілітаційних заходів повинні бути стандартизовані та спиратися на вірогідні дослідження.

Такі авторитетні клініцисти, як канадські рецензенти огляду доказової бази з реабілітації після інсульту, мають дуже сильну міжнародну репутацію, а їх настанови базуються на незаперечних доказах.

Тому ці рекомендації заслуговують на вашу увагу та можуть бути основою вибору стратегії постінсультної реабілітації.

Професор Сергій Петрович Московко

— Сергію Петровичу, коли після розвитку інсульту слід починати реабілітаційні заходи?

— Розрізняють ранню та пізню, або довгострокову, реабілітацію. Для науково обґрунтованих рекомендацій щодо лікування доцільніше послуговуватися термінами «нейропротекція» та «нейрорепарація». Це означає, що в процесі реабілітаційних заходів фаза нейропротекції, що важлива в гострому періоді інсульту, завершена, натомість починається фаза нейрорепарації. Тобто мета таких інтервенцій — запобігання смерті нейронів поступово замінюється на реорганізацію нейронних мереж. Раніше традиційний підхід відновлення пацієнтів після інсульту передбачав наступний, а не паралельний метод допомоги. А зважаючи на особливості біологічних процесів унаслідок інсульту, можна констатувати гостру потребу саме в ранній реабілітації (бажано вже протягом 24 годин). Отже, процеси нейропротекції та нейрореабілітації потребують інтегрованого терапевтичного підходу. Крім того, це важливо для прийняття рішення щодо раннього призначення відповідних медикаментозних засобів.

— Які заходи реабілітації є першочерговими?

— Насамперед необхідні рання терапевтична оцінка та аналіз специфічних функціональних обмежень кожного пацієнта. Це важливо для отримання початкових прогностичних ознак щодо відновлення функціонування (рухливості пальців/кінцівок протягом 48 годин) або повсякденної активності (за індексом Бартел, упродовж 5 днів), що, окрім визначення мети реабілітаційного підходу, дозволяє обрати найбільш оптимальні та індивідуальні методи терапії.

Структуру первинної реабілітації розробляють залежно від можливостей та рівня функціонування кожного хворого (наприклад, сила, тонус, дихання тощо), тому слід чітко окреслити мету заходів/участі пацієнта для його чіткого мотивування.

Скажімо, час початку мобілізації залежить від різних чинників, таких як життєві ознаки, етіологія та супутні захворювання, і визначається індивідуально. Неможливо надати загальну рекомендацію для кожного пацієнта, однак при ранній мобілізації застосування коротших, менш інтенсивних заходів лікування, схоже, дає кращий ефект, аніж довготривала терапія.

Завдяки активації пластичних процесів кращих функціональних змін можна очікувати протягом перших кількох тижнів або місяців. Саме тому інтенсивна реабілітація може мати найбільший вплив, але її не завжди буває достатньо протягом цього періоду.

Рекомендовано виділяти по кілька годин на день на тренувальні заходи в різних терапевтичних практиках, орієнтованих на конкретне завдання. Усе ширше впроваджуються теорії засвоєння рухових навичок. Вони включають надання пацієнтам можливості активно та самостійно розв'язувати різні завдання, що мають нескладний характер, із регулярним поступовим підвищенням інтенсивності (завдання на відновлення рухових функцій верхніх кінцівок, баланс, ходьба, активність у повсякденному житті та ін.).

— Яке місце Церебролізину® у постінсультній реабілітації?

— Наявні підтвердження позитивного ефекту Церебролізину® під час реабілітації. Цей лікарський засіб може пришвидшити відновлення рухових функцій верхніх кінцівок після інсульту.

— Сергію Петровичу, розкажіть, будь ласка, чому доцільно поєднувати ранню реабілітацію із Церебролізином®? Чи знайшла ця гіпотеза підтвердження в подальших міжнародних рекомендаціях?

— Нещодавно я побачив, що досліджувана у випробуванні CARS концепція лікування та його результати стали однією з передумов того, що Церебролізин® був рекомендований із рівнем доказовості 1A у Канадському довіднику лікарів, який є частиною EBRSR (Evidence based review of stroke rehabilitation).

Слід зазначити, що інсульт — це складна патологія, яку слід лікувати за допомогою комплексних методів. Нейрореабілітація сама по собі є багатокомпонентним процесом, що стає більш ефективним у поєднанні з фармакологічним мультимодальним агентом, таким як Церебролізин®. Той факт, що це сьогодні також чітко розуміють у країнах із такою розвиненою системою охорони здоров'я, як Канада, є чудовою новиною, і я дуже радий, що причетний до розробки цих доказів.

Крім того, доцільно згадати ще один дуже важливий документ — нещодавню публікацію в «The Lancet Neurology» за авторством світових авторитетних спеціалістів із реабілітації Кеті Стінір і Вінстона Байблоу з Нової Зеландії та Стівена Зейлера зі США. Експерти переглянули наявні докази та дійшли висновку, що єдиним успішним випробуванням із відновлення моторних функцій є CARS-Trial.

— Українські експерти з інсульту брали участь у дослідженні CARS. Це означає, що концепція лікування, що була досліджена та показала беззаперечно позитивні результати, також рекомендується в нашій країні?

— На жаль, досі тривають дискусії, які методи лікування слід рекомендувати при гострому та підгострому інсульті. Усі зацікавлені сторони, які приймають ці рішення, повинні розуміти: рання мобілізація та рання реабілітація — це рекомендація рівня 1А у всіх провідних настановах, включно з настановами Американської асоціації серця та Американської асоціації інсульту.

Якщо доведено, що фармакологічний препарат може бути ефективним засобом для поліпшення результативності гострої реабілітаційної терапії, що ускладнення після інсульту в пацієнта зменшуються раніше й більшою мірою, то Церебролізин® не тільки повинен стати основним компонентом терапії в гострому та підгострому періодах відновлення, це лікування потрібно розпочинати якомога раніше.

— Якщо Ви матимете можливість надіслати коротке повідомлення своїй авдиторії, яким воно буде?

— Розгляньте Церебролізин® та ранню реабілітацію як лікування гострого інсульту для всіх ваших пацієнтів.

Професорка Людмила Антонівна Дзяк

— Шановна Людмило Антонівно, які схеми застосування Церебролізину® ви призначаєте під час раннього постінсультного періоду та під час реабілітації?

— Я керуюся такою схемою: раннє призначення Церебролізину® внутрішньовенно у дозі 30 мл щоденно протягом щонайменше 21 доби як після завершення процедури тромболізису (протягом однієї години), так і у випадках звичайного лікування та догляду. Існують переконливі докази міжнародних спостережень та досліджень щодо прискорення процесу відновлення функцій на тлі додавання Церебролізину® до стандартної терапії.

— Дані дослідження CARS демонструють не лише вагомі докази щодо первинної кінцевої точки, зміни оцінки ARAT (Action Research Arm Test) – тесту на дрібну моторику, а й типових клінічних оцінок, таких як mRS, NIHSS, індекс Бартел. Які висновки з цих результатів?

— Для мене це означає, що прийняття рішень клініцистами має базуватися на вагомих аргументах. Ми повинні покладатися на найсучасніші дані й поєднувати мобілізацію з потужним фармакологічним агентом. На сьогодні єдиним таким фармпрепаратом із доведеною ефективністю є Церебролізин®.

Оцінка за mRS є майже догмою в лікуванні інсульту, і якщо за цією шкалою ми не бачимо значного поліпшення, ми сумніваємось у терапії.

Погляньте на результати за шкалою mRS у дослідженні CARS — вони є надзвичайно значущими та демонструють значне зменшення балів і тривале поліпшення функціонального стану пацієнтів.

Подивіться на індекс Бартел, що досі широко використовується для оцінки мобільності та можливості самообслуговування в повсякденному житті. За цим показником теж відзначається значне покращення.

— Людмило Антонівно, відомо, що післяінсультна депресія є дуже частим ускладненням, яке заважає повноцінному відновленню після інсульту. Чи був визначений ефект Церебролізину® щодо післяінсультної депресії?

— Я хочу підкреслити й не залишати без уваги надзвичайно цікаві результати, які демонструють, що Церебролізин® також зменшував депресію після інсульту. Це дуже важливо, оскільки ми маємо докази того, що засіб для нейровідновлення позитивно впливає на зменшення проявів післяінсультної депресії. Нагадаю, що раніше досліджувались антидепресанти на предмет їх впливу на відновлення моторики. Церебролізин®, таким чином, демонструє свої мультимодальні властивості — прямі та опосередковані впливи на весь спектр порушень після інсульту, що в кінцевому підсумку поліпшує якість життя пацієнтів та їх оточуючих.

— Якщо Ви матимете можливість надіслати коротке повідомлення своїй авдиторії, яким воно буде?

— Якщо дослідження CARS було опубліковане у виданні «Stroke» і наші дані також були схвально наведені у «The Lancet Neurology», вони заслуговують на вашу увагу!

Уперше опубліковано на порталі https://health-ua.com

INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.5.2021.238524

Mehmet Hakan Şahin[1], Mehmet Emin Akyüz[2], Ufuk Temtek[1], Mustafa Kara[3], Kadir Şerafettin Tekgündüz[3]
[1]University of Ataturk School of Medicine, Neurosurgery Department, Erzurum, Turkey
[2]Siirt Research and Training Hospital, Neurosurgery Department, Siirt, Turkey
[3]University of Ataturk School of Medicine, Neonatology Department, Erzurum, Turkey

Intrauterine subdural hematoma associated with blunt maternal trauma: a case report

Abstract. *Prenatal subdural hematoma is a rare condition and causes death or neurological impairment in newborns. The etiology of subdural hematoma is still controversial, but trauma is seen most important reason. In this disease, a multidisciplinary study is required, which includes gynecology, neurosurgery, neonatology, and radiology. We presented a newborn with prenatal subdural hematoma who we operated a treated in a multidisciplinary way.*
Keywords: *blunt trauma; fetal hematoma; prenatal trauma; subdural hematoma*

Introduction

Pregnant women constitute 1.5 % of the patients who admitted to the hospital because of trauma [7]. It is known that prenatal blunt trauma may be a non-obstetric cause of maternal death, as well as may create prenatal intracranial hemorrhage such as subdural, epidural or intraparenchymal hemorrhage. In addition, many other etiological factors can cause this type of bleeding [3]. These patients are difficult to treat since they require many clinics to work together. We reported here a newborn suffered prenatal subdural hematoma and discussed possible reasons of hemorrhage with follow-up and treatment algorithm.

Case Presentation

A 25-years-old pregnant woman was treated with low-molecular weight heparin (LMWH) for habitual abortion beginning in the first week of gestation. She fell face down on the 35th week of pregnancy but she did not apply a hospital because she did not feel any serious discomfort. Vaginal bleeding and contractions occurred 10 days after trauma and she was immediately transported to an obstetric clinic.

On the ultrasound, it was determined that there was a left frontoparietal lesion occupying space at fetus (fig. 1), due to vaginal bleeding and contraction and fetal maturation was appropriate, it was decided to perform cesarean section. At birth, the newborn's body weight was 2620 g, and he was 52 cm long. The Apgar scores were 7 and 9 at 1 and 5 minutes. After birth, the mild right hemiparesis was present and during the early postnatal hours moderately reactive and no oral intake. Shortly after birth, coagulation parameters of newborn was checked and found to be within normal limits. (PT; 24.9 sec, aPTT; 29 sec, INR; 1.91, PLT; 215.000, Factor XII; 185 %, Factor IX; 41 %, Factor VII; 22 %, Factor VIII; 400 %, Fibrinogen; 508 mg/dl, protein C 21 %, protein S 57 %, Homocysteine; 4.49 umol/l).

A postnatal brain computed tomography and magnetic resonance imaging studies confirmed the large left hemispheric subdural hematoma (Lesion appears isointense on T1-weighted image and mix-intensity on T2-weighted image. Septa were identified within the hematoma cavity by MRI, maximum thickness were 18.57 mm) that caused mass effect and 1 cm midline shift (fig. 2).

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

For correspondence: Mehmet Hakan Şahin, MD, Asst. PhD. Department of Neurosurgery, Yakutiye Training and Research Hospital, Ataturk University Medicine Faculty, Ataturk University Campus, Erzurum, 25240, Turkey; contact phone: +905374566878; e-mail: mhsahin21@hotmail.com
Full list of authors information is available at the end of the article.

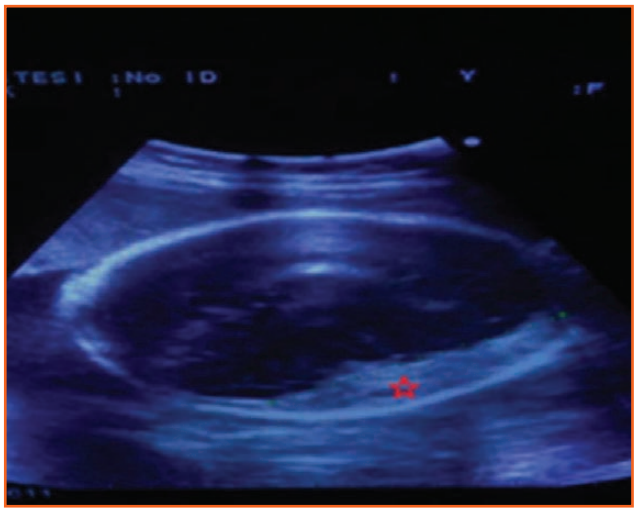


Figure 1. Left frontoparietal space occupying lesion on prenatal USG (red star)

After the newborn's vital signs was stabilized, the newborn was undergoing neurosurgical procedure. We planned and applied frontoparietal craniotomy, as the hematoma was thought to be solid component according to the tomography. The hemorrhage collection which consisted of a scarce fluid component and a large blood clot attached to thick parietal membranes, was completely removed (fig. 3). The newborn was transferred neonatal intensive care unit for postoperative intensive treatment. The newborn was discharged to the pediatric department at 7th days after surgery in good clinical condition. The postoperative tomography demonstrated that evacuation of subdural hematoma and no residual collection.

Discussion

One of the reasons that endanger the life of mother and fetus during pregnancy in trauma. It is rare and important cause of morbidity and mortality. Trauma has many varieties in pregnancy and the most common ones are motor vehicle accidents and falls [3].

Therefore, brain pathologies such as intracranial hemorrhages, cranial fractures and hypoxic ischemic encephalopathy can be seen in fetuses of third trimester pregnant women exposed to blunt abdominal trauma. There is no definite incidence of intrauterine intracranial hemorrhages. In addition, there are no specific clinical findings. It is asymptomatic or there are nonspecific clinical signs such as decreased fetal movements. The diagnosis is made after ultrasonographic imaging performed in pregnant women who come with a symptomatic or asymptomatic clinic. There are several etiological causes of intrauterine intracranial hemorrhage such as trauma, perinatal asphyxia, drug use affecting platelet activity, infection, and congenital factor deficiency. However, there is a closer relationship between intrauterine subdural hematomas and maternal trauma than other etiological causes [5, 6].

We found trauma as an etiological cause. Although it is stated in a publication that there is an intrauterine subdural hematoma after the use of LMWH, it is known that LMWH does not pass through the placenta [1, 4].

Subdural hematoma is rare in newborns. It is rarely observed in antenatal period. This is the result of the protective efficacy of the maternal abdominal and pelvic structures and amniotic fluid. In a study conducted by Joseph et al in 2017 with PubMed publications, a total of 14 cases have been reported to date. Only 4 of these cases were isolated subdural hematoma [3, 5].

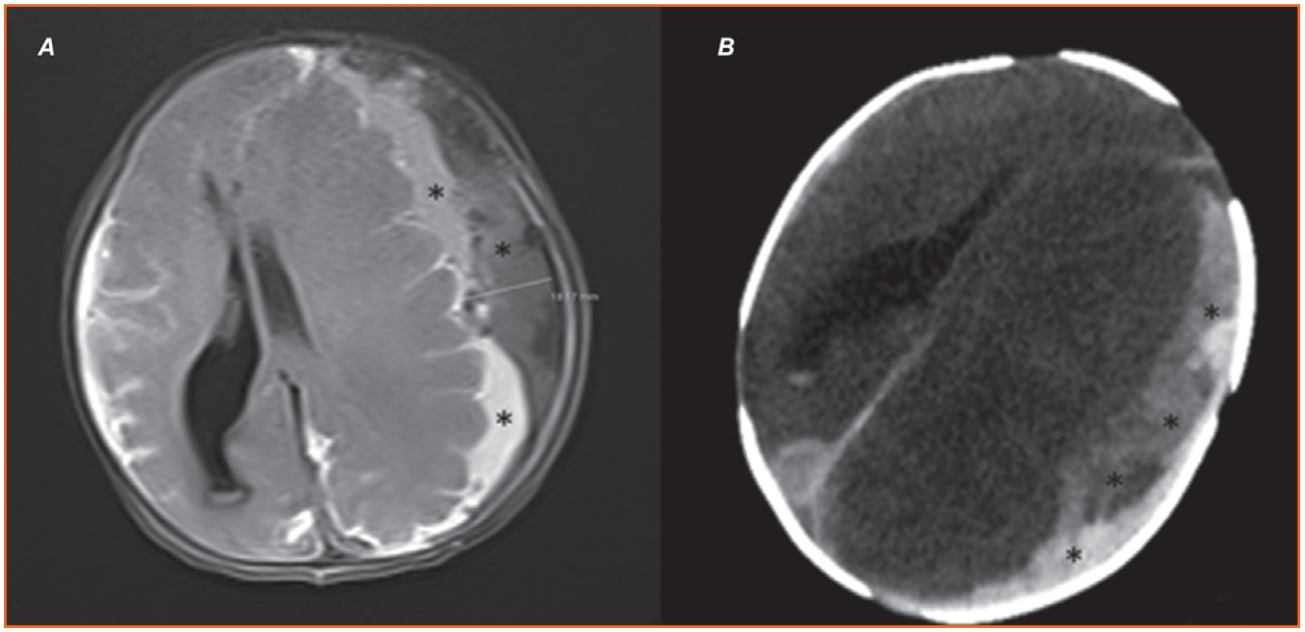


Figure 2. On magnetic resonance imaging (A) and computer tomography (B), there is an appearance compatible with a large subdural hematoma (black stars) in the left brain hemisphere

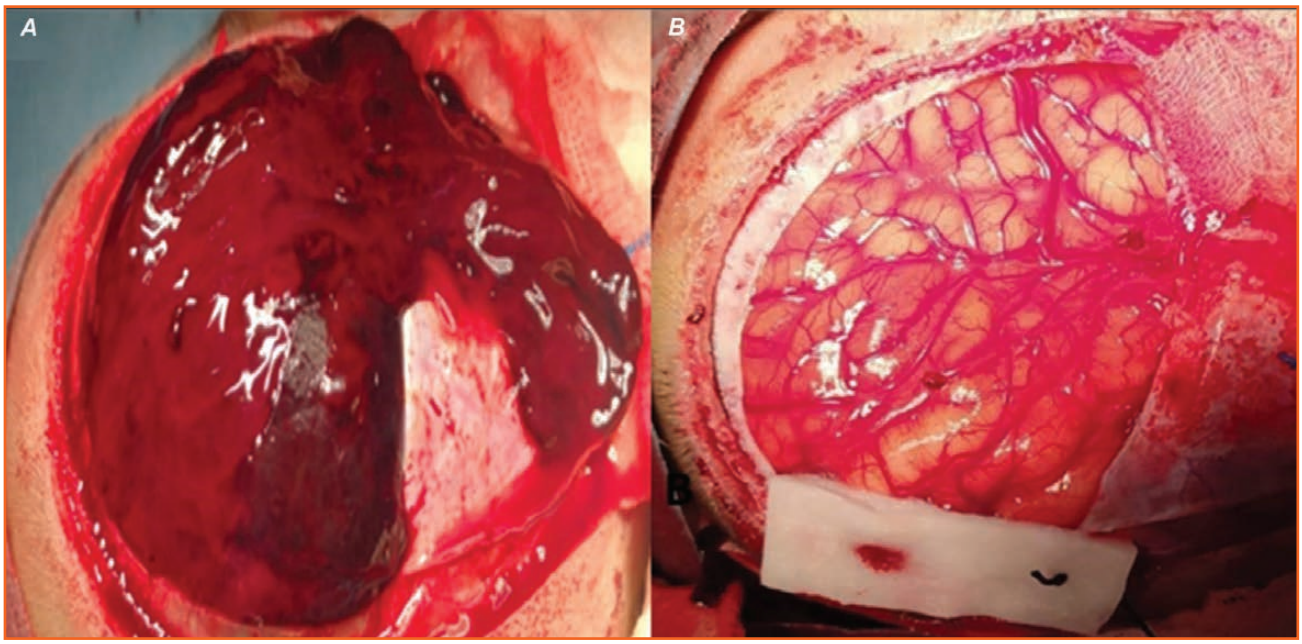


Figure 3. A. Intraoperative imaging of subdural hematoma B. View of brain parenchyma after evacuation of subdural hematoma

Ultrasound imaging (USG) and Magnetic resonance imaging (MRI) are effective and safe methods of diagnosis in antenatal brain hemorrhages. USG is essential for screening and diagnosis in antenatal intracranial hemorrhages. However, Fetal USG may give false information in some cases such as fetal head position, hemorrhage location and small hematoma size. Therefore, in suspicious cases, CT and MRI can be used to better view the brain tissue. MRI use is limited due to several reasons such as claustrophobia and long stay. CT is an important imaging method that provides information for both the maternal and the fetus in clinical indication. In addition, bone tissues are better evaluated [8].

The management of the patient diagnosed with intrauterine intracranial hemorrhage requires a multidisciplinary perspective. Obstetric intervention, intracranial hemorrhage and general condition of the fetus should be evaluated together. Urgent intervention or follow-up decision should be made by gynecology, neurosurgery, and pediatrics. In cases where the bleeding size is small, lung maturation does not develop, and the fetus is clinically stable, obstetric intervention may be delayed. USG monitoring should be performed frequently in such patients. In case of clinical suspicion, additional imaging tests such as MRI and CT scan should be used [2].

If the size of intracranial hemorrhage is large, emergency obstetric intervention should be considered. Although it is stated that obstetric intervention is not an obstacle for vaginal delivery, we think that cesarean should be performed to the mother, which is the least traumatic method for the fetus [3].

CT and MRI tests should be performed early in the newborn period. These imaging methods are important for the visualization of bleeding area, bone tissue, brain parenchyma and ischemic areas. In addition, these imaging methods are important in terms of morbidity estimation and family information. Newborn should be treated in neonatal intensive care in terms of post-surgical care and hematological tests [8].

Conclusions

Intrauterine subdural hematoma is very mortal and rare. The etiological cause should be investigated well. Neurosurgery, radiology, and neonatal intensive care clinics are required for obstetric intervention type and timing and diagnosis and treatment of newborn. Pregnant should be treated from a multidisciplinary perspective.

References

1. Bauder F., Beinder E., Arlettaz R., Albisetti M., Boltshauser E., Gessler P. Intrauterine subdural hemorrhage in a preterm neonate possibly associated with maternal low-molecular weight heparin treatment. J. Perinatol. 2009. 29. 521-523.

2. de Spirlet M., Goffinet F., Philippe H.J., Bailly M., Couderc S., Nisand I. Prenatal diagnosis of a subdural hematoma associated with reverse flow in the middle cerebral artery: case report and literature review. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2000. 16. 72-76.

3. Green-Thompson R., Moodley J. In-utero intracranial haemorrhage probably secondary to domestic violence: case report and literature review. J. Obstet. Gynaecol. 2005. 25. 816-818.

4. Greer I.A., Brenner B., Gris J.C. Antithrombotic treatment for pregnancy complications: which path for the journey to precision medicine? Br. J. Haematol. 2014. 165. 585-599.

5. Joseph J.R., Smith B.W., Garton H.J. Blunt prenatal trauma resulting in fetal epidural or subdural hematoma: case report and systematic review of the literature. J. Neurosurg. Pediatr. 2017. 19. 32-37.

6. Piastra M., Pietrini D., Massimi L., Caldarelli M., De Luca D., Del Lungo L.M., De Carolis M.P., Di Rocco C., Conti G., Zecca E. Severe subdural hemorrhage due to minimal prenatal trauma. J. Neurosurg. Pediatr. 2009. 4. 543-546.

7. Sakamoto J., Michels C., Eisfelder B., Joshi N. Trauma in Pregnancy. Emerg. Med. Clin. North Am. 2019. 37. 317-338.

8. Zeina A.R., Kessel B., Mahamid A., Gazmawi J., Shrim A., Nachtigal A., Alfici R. Computed tomographic diagnosis of traumatic fetal subdural hematoma. Emerg. Radiol. 2013. 20. 169-172.

Received 07.08.2021
Revised 17.08.2021
Accepted 20.08.2021

Information about authors
Mehmet Hakan Şahin, MD, Asst., PhD, Department of Neurosurgery, Yakutiye Training and Research Hospital, Ataturk University Medicine Faculty, Ataturk University Campus, Erzurum, 25240, Turkey; contact phone: +905374566878; e-mail: mhsahin21@hotmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5309-4165.
Mehmet Emin Akyüz, Siirt Research and Training Hospital, Neurosurgery Department, Siirt, Turkey; e-mail:mehmeteminakyuz25@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-0626-3509.
Ufuk Temtek, University of Ataturk School of Medicine, Neurosurgery Department, Erzurum, Turkey, e-mail: ufuktemtek@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-1732-367X.
Mustafa Kara, University of Ataturk School of Medicine, Neonatology Department, Erzurum, Turkey; e-mail: dr.mustafakara@hotmail.com; https://orcid.org/0000-0001-6568-1538.
Kadir Şerafettin Tekgündüz, University of Ataturk School of Medicine, Neonatology Department, Erzurum, Turkey; e-mail: k.tekgunduz@yahoo.com.tr; https://orcid.org/0000-0001-6375-5644.

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.

Mehmet Hakan Şahin[1], Mehmet Emin Akyüz[2], Ufuk Temtek[1], Mustafa Kara[3], Kadir Şerafettin Tekgündüz[3]
[1]University of Ataturk School of Medicine, Neurosurgery Department, Erzurum, Turkey
[2]Siirt Research and Training Hospital, Neurosurgery Department, Siirt, Turkey
[3]University of Ataturk School of Medicine, Neonatology Department, Erzurum, Turkey

Внутрішньоутробна субдуральна гематома, асоційована з тупою травмою в матері: клінічний випадок

Резюме. Внутрішньоутробна субдуральна гематома — рідкісний патологічний стан, що призводить до смерті немовляти або порушення нервової системи в нього. Етіологія субдуральної гематоми досі залишається суперечливим питанням, однак травма розглядається як найбільш важлива причина. При виявленні даної патології необхідний мультидисциплінарний підхід, що передбачає залучення фахівців із галузі гінекології, нейрохірургії, неонатології та радіології. Нами наведений клінічний випадок внутрішньоутробної субдуральної гематоми в немовляти, якого було прооперовано з використанням мультидисциплінарного підходу.

Ключові слова: тупа травма; внутрішньоутробна травма; субдуральна гематома

INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

УДК 616.379-008.64-008.45/.48:[616.98:578.834COVID-19]-092-085.217.3
DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.5.2021.238525

Жердьова Н.М.
Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Когнітивні порушення у хворих на цукровий діабет в умовах COVID-19

Резюме. *У даному огляді висвітлюється стан когнітивних функцій у хворих на метаболічний синдром, цукровий діабет на етапі виявлення основного захворювання й після перенесеного COVID-19. Пояснюються основні ланки патогенезу когнітивної дисфункції у хворих на цукровий діабет і за даними попередніх досліджень SARS-CoV-1 і MERS-CoV з'ясовуються можливі механізми порушення когнітивних функцій у хворих, інфікованих COVID-19. Запропоновані методи корекції когнітивних порушень із застосуванням сучасних ноотропів, таких як фенібут.*

Ключові слова: *цукровий діабет; когнітивна функція; COVID-19; фенібут; огляд*

Актуальність проблеми когнітивних порушень (КП) неухильно зростає, що пов'язано зі збільшенням тривалості життя людей і ростом популяції осіб віком понад 65 років. Зазвичай когнітивні порушення збільшуються з віком, що обумовлено різними змінами в мозку людини, які розвиваються в процесі старіння. Кожного року після 50-річного віку зменшується кількість нейронів (на 0,1–0,2 %), їх дендритів, синапсів, рецепторів, гліальних елементів та основних нейромедіаторів (норадреналіну, дофаміну, ацетилхоліну). Наслідком цього є зменшення об'ємів, метаболізму й перфузії головного мозку та виникнення нормального вікового когнітивного спаду [1].

Але під впливом внутрішніх або зовнішніх негативних чинників зниження когнітивних функцій відбувається набагато раніше і має більші ступінь і швидкість прогресування з наступним розвитком деменції.

За даними World Alzheimer Report, 2015 року нараховувалось 46,8 млн хворих на деменцію, і кожні 20 років очікується збільшення кількості таких хворих удвічі [2].

Під час пандемії COVID-19 поява неврологічних симптомів, а саме розвиток когнітивних порушень, дедалі більше привертає увагу дослідників і практикуючих лікарів [3]. За даними спостережень, навіть у пацієнтів з легким і середньотяжким перебігом COVID-19 підвищені сироваткові маркери аксонального ураження (білок нейрофіламентного легкого ланцюга) та астроцитарної активації (гліальний фібрилярний кислий білок, GFAP), що, безперечно, вказує на вплив цього захворювання на центральну нервову систему (ЦНС) [4, 5].

Старіння населення й зростання кількості хворих на діабет, за прогнозами, призводитимуть до подальшого збільшення КП, що вважаються передклінічною стадією деменції [6].

Результати проведеного нещодавно метааналізу 11 досліджень із залученням понад 30 000 осіб, серед яких 16,0 % мали цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), показали, що ризик розвитку деменції для пацієнтів із ЦД2 в 1,51 раза перевищує такий для осіб без діабету [6]. Більше того, наявні помірні КП трансформуються в деменцію в 1,5–3 рази частіше на тлі цукрового діабету, ніж за його відсутності [7]. У 15-річному проспективному дослідженні Hisayama Study, проведеному із залученням 1017 пацієнтів із ЦД2, виявлено підвищення ризику розвитку деменції в 1,74 раза (p = 0,004) [8]. Щодо пацієнтів з уперше виявленим ЦД2, то вже на початку захворювання виявляються когнітивні порушення — від 8,3 до 96,7 % залежно від нейропсихологічного тесту. Переважно виявляються порушення швидкості обробки інформації та уваги, що, у свою чергу, навіть на етапі

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Жердьова Н.М., доктор медичних наук, завідувач відділу діагностики й лікування метаболічних захворювань Центру інноваційних медичних технологій НАН України, професор кафедри діабетології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: nadejda05.1977@gmail.com

For correspondence: N. Zherdova, MD, PhD, Head of the Department of diagnostics and treatment of metabolic diseases at the Center of innovative medical technologies of NAMS of Ukraine, Professor at the Department of diabetology, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: nadejda05.1977@gmail.com

виявлення захворювання може призвести до порушень призначеного лікування з боку пацієнта [9]. Для пацієнтів з метаболічним синдромом, цукровим діабетом порушення когнітивних функцій можуть мати негативні наслідки, особливо стосовно досягнення компенсації цукрового діабету.

Когнітивні функції включають пам'ять, навчання, розумову гнучкість, увагу й виконавчу функцію. Виконавчі функції особливо важливі, оскільки вони включають розуміння конкретної проблеми, вирішення проблем, судження, припинення або зміну старих звичок, а також початок нових звичок. Усі ці поведінкові реакції важливі, коли пацієнтів просять виконувати складні завдання, такі як узгодження дози інсуліну, прогнозування впливу фізичної активності на глюкозу в крові, або навіть коли йдеться про визнання й лікування відповідної гіпоглікемії. Когнітивні розлади спричиняють нездатність пацієнта виконувати комплекс лікувальних заходів, включно з дотриманням медичного режиму, розпізнаванням погіршення стану, що порушує прихильність пацієнта до лікування. На жаль, недотримання рекомендацій лікаря призводить не тільки до декомпенсації діабету, але й до появи нових або прогресування існуючих ускладнень.

Що стосується пацієнтів, які перенесли COVID-19, то було послідовно вивчено 174 пацієнти з підтвердженим захворюванням. Були зібрані й проаналізовані демографічні дані, історія хвороби, симптоми й ознаки, лабораторні дані, результати комп'ютерної томографії грудної клітки, а також заходи лікування. Дослідники виявили, що у хворих на COVID-19 з діабетом і без інших супутніх захворювань підвищений ризик тяжкої пневмонії, вивільнення ферментів, пов'язаних з пошкодженням тканин, надмірних неконтрольованих реакцій запалення й гіперкоагуляції, пов'язаних з порушенням регуляції метаболізму глюкози. Крім того, рівні сироваткових біомаркерів, пов'язаних із запаленням, таких як інтерлейкін-6, С-реактивний білок, D-димер, сироватковий феритин, а також індекс згортання крові були значно вищими ($P < 0,01$) у хворих на цукровий діабет порівняно з тими, хто його не мав. Отже, діабет є фактором ризику швидкого прогресування й тяжкого перебігу COVID-19 [10]. На початку пандемії більшість лікарів були зосереджені виключно на проблемі розвитку пневмонії та смертності від SARS-CoV-2. Однак через кілька місяців пандемії з'явилися повідомлення, що описують стійкі фізичні й нервово-психічні наслідки COVID-19.

Відомо, що під час надходження в клітину SARS-CoV-2 зв'язує ангіотензинперетворюючий фермент 2 (ACE2) на клітинній поверхні, що є мішенню [11, 12]. ACE2 наявний на клітинних мембранах легенів, шлунково-кишкового тракту (ШКТ), міокарда, ниркових канальців і сечового міхура [12]. Відповідно до цього коронавіруси традиційно вважаються легеневими захворюваннями, часто із супутніми симптомами ШКТ [11]. Однак пацієнти з COVID-19 продемонстрували високу поширеність нервово-психічних симптомів [13]. Слід зазначити, що попереднє вивчення SARS-CoV-1 і MERS-CoV продемонструвало їх здатність інфікувати ЦНС, особливо стовбур мозку [14]. Тому, виходячи з наявних знань, дослідники запропонували чотири можливих механізми ураження когнітивних функцій в осіб, які перенесли COVID-19.

По-перше, нервово-психічні симптоми COVID-19 найчастіше обумовлені незліченною кількістю біологічних факторів, включно з електролітними аномаліями, запаленням печінки, порушенням функції нирок, порушенням оксигенації [15], гіперзапаленням [12]. По-друге, індукована вірусом імунна реакція та автоімунітет забезпечують інший шлях, яким SARS-CoV-2 може впливати на функцію ЦНС [12]. По-третє, коагулопатія, індукована SARS-CoV-2, призводить до широкого спектра органної недостатності. Вірусна інвазія судинного ендотелію, що призводить до активованих тромботичних і запальних каскадів у розпал гіперкоагуляційного стану, може призвести до цереброваскулярних подій [12]. Втрата смаку й запаху є найпоширенішою скаргою інфікованих пацієнтів. Вважалося, що відбувається пряма інвазія вірусу через нюхову аксональну міграцію. Однак подальша робота показала, що насправді саме нюхові епітеліальні клітини забезпечують метаболічну підтримку нюхових сенсорних нейронів [16, 17]. Отже, пряма інвазія SARS-CoV-2 у ЦНС, швидше за все, відбувається через гематоенцефалічний бар'єр [12]. У хворих на цукровий діабет, метаболічний синдром, ожиріння пролонгована гіперінсулінемія призводить до зниження експресії інсулінових рецепторів і зменшення транспорту інсуліну через гематоенцефалічний бар'єр до тканин головного мозку [18]. Рецептори до інсуліну знаходяться в астроцитах і нейронах, що зосереджені в корі головного мозку, лімбічних структурах (гіпокампі, гіпоталамусі, мигдалеподібному тілі й перегородці), гематоенцефалічному бар'єрі, що полегшує транспорт глюкози з крові до мозку [18].

Сигналізація інсуліну бере участь у реалізації численних церебральних функцій, включно з пізнанням і пам'яттю. Доведено, що інсулін безпосередньо забезпечує метаболізм глюкози в структурах ЦНС [19, 20]. У головному мозку інсулін та інсуліноподібний фактор росту (IGF) швидко зв'язуються з тирозинкіназними рецепторами, IGF-рецепторами й рецепторами інсуліну за рахунок високого ступеня ідентичності. Зв'язування інсуліну із субстратом рецепторів призводить до його автофосфорилювання й активації фосфатидилінозитол-3-кінази, що стимулює вироблення протеїнкінази B та інгібування кінази глікогенсинтази-3. Усе це забезпечує мембраностабілізуючу дію за рахунок пригнічення продукції вільних радикалів. Доведено, що стимульований інсуліном транспорт глюкози в нейрони збільшує активність холінергічних синапсів у ЦНС, що створюють субстрат для реалізації вищих мозкових функцій [21–23]. Порушення інсулінового сигналінгу й резистентність до інсуліну в мозку призводить до порушення утилізації глюкози останнім, регулювання рівня ацетилхоліну, тау-білка й β-амілоїда, що призводить до селективної втрати нейронів і порушення синаптичної передачі, з подальшим розвитком когнітивних порушень і хвороби

Альцгеймера [24, 25]. Гіперглікемія, активуючи процеси вільнорадикального окиснення й неферментативного глікозилювання білків, поліоловий шлях метаболізму глюкози, утворення кінцевих продуктів неензиматичної глікації, призводить до ендотеліальної дисфункції, гемореологічних порушень із розвитком мікроваскулярних уражень головного мозку, а наявність інсулінорезистентності й гіперінсулінемії додатково сприяє розвитку дисліпідемії, артеріальної гіпертензії і церебрального атеросклерозу, що загалом спричиняє розвиток церебральних уражень. Гемодинамічні й гемореологічні порушення, що розвиваються на тлі ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу, порушення з боку цитокінової ланки імунної регуляції, активації чинників апоптозу підвищують ризик формування локальних вогнищ тканинної ішемії й маніфестних судинних подій [26–29]. Отже, у хворих на цукровий діабет відбуваються зміни когнітивних функцій і структурні зміни головного мозку вже на ранніх етапах захворювання, а після перенесеного COVID-19 вони прогресують. Тому необхідно проводити профілактику когнітивного дефіциту вже на етапі постановки діагнозу ЦД2 і лікування порушення когнітивних функцій після перенесеного COVID-19. Щодо корекції когнітивних порушень у хворих на цукровий діабет, то головною умовою є компенсація захворювання, лікування гіпоглікемічних станів, корекція дисліпідемії, артеріального тиску, відмова від тютюнопаління й алкоголю.

Вплив патогенетичної терапії діабетичної нейропатії на когнітивну дисфункцію вивчений недостатньо. Зниження метаболізму глюкози в головному мозку є однією з основних особливостей хвороби Альцгеймера. Залежні від тіаміну (вітаміну B_1) процеси відіграють вирішальну роль у метаболізмі глюкози, і було встановлено, що вони порушуються в мозку пацієнтів із хворобою Альцгеймера. Проте лікування тіаміном дає мало позитивного ефекту в цих пацієнтів. Група дослідників тестувала дію бенфотіаміну, похідного тіаміну з кращою біодоступністю, на когнітивні порушення й патологічні зміни на моделі мишей із хворобою Альцгеймера, визначала рівень білка-попередника амілоїду/пресеніліну-1. Після 8-тижневої терапії бенфотіамін дозозалежно збільшував просторову пам'ять у мишей шляхом впливу на пресенілін-1. Крім того, бенфотіамін ефективно зменшував як кількість амілоїдних бляшок, так і рівні фосфорильованого тау-білка в кортикальних ділянках мозку трансгенних мишей [30]. Отже, можна говорити про позитивний вплив бенфотіаміну на когнітивну функцію і зменшення відкладення амілоїду через тіамін-незалежні механізми.

Щодо альфа-ліпоєвої кислоти, то вплив цього препарату на стан когнітивних функції вивчався у хворих на цукровий діабет із хворобою Альцгеймера. Було показано значне уповільнення когнітивної дисфункції, а саме покращення когнітивних функцій у 26 % пацієнтів порівняно з початковими результатами дослідження за шкалою MMSE [31].

У дослідженні на щурах чоловічої статі з індукованим діабетом було показано, що за рахунок зниження оксидативного стресу при застосуванні альфа-ліпоєвої кислоти покращуються когнітивні функції [32].

Пропонується ціла низка препаратів, що могли б прискорити процес відновлення порушених когнітивних функцій. Наявність нейропротекторних властивостей у лікарському засобі є фундаментальною умовою, оскільки стосується не тільки лікування, але й профілактики зростання когнітивних розладів і розвитку деменції.

Серед них є препарати ноотропної дії, що мають безпосередній вплив на нейротрансмітерні системи, препарати з нейротрофічною, нейрометаболічною і вазоактивною дією. У цьому контексті з метою корекції когнітивних порушень становить інтерес давно відомий ноотропний препарат фенібут. Відомо про його анксіолітичну, ноотропну, антистресову й транквілізуючу дію внаслідок впливу гамма-аміномасляної кислоти на функціональний стан нервової і серцево-судинної систем [33]. Препарат стимулює навчання й покращання пам'яті, підвищує фізичну працездатність, усуває психоемоційну напругу, тривогу, страх і покращує сон [34, 35]. У той же час, на відміну від транквілізаторів, показники вищої нервової діяльності, такі як увага, пам'ять, швидкість і точність сенсомоторної реакції, покращуються під впливом фенібуту [34, 35]. Фармакокінетика препарату визначає його ноотропну, антиоксидантну й психостимулювальну дію за рахунок нормалізації метаболізму нервової тканини й покращання кровотоку. Його використовують і при емоційних порушеннях, він здатен зменшувати симптоми астенії і покращувати розумову діяльність. При використанні в дозі 0,25 г (1 таблетка) тричі на день дає психостимулювальний ефект, метаболізується в печінці, проникає рівномірно в усі тканини й через гематоенцефілічний бар'єр, виводиться нирками.

Для підтвердження позитивного впливу фенібуту на стан когнітивних функцій групою дослідників було вивчено 40 хворих, які перенесли мозковий інсульт, і 20 пацієнтів контрольної групи. У комплексному лікуванні в основній групі було застосовано препарат фенібут у дозі 750 мг на добу. Результати всіх нейропсихологічних тестів у групі пацієнтів, яким було включено в комплексне лікування препарат фенібут, засвідчили вірогідне зменшення когнітивної дисфункції. При порівнянні ступеня відновлення когнітивних функцій у пацієнтів основної групи з пацієнтами контрольної групи виявлено вірогідне покращання результату короткострокової пам'яті після 3 місяців лікування [36]. При лікуванні фенібутом у дозі 300 мг пацієнтів із ЦД2 з наявною артеріальною гіпертензією протягом 4 тижнів спостерігалось вірогідне покращення уваги, пам'яті, психомоторної функції, мовлення разом з нормалізацією артеріального тиску й метаболічних параметрів [33].

У досліджені на мишах було показано, що фенібут може впливати на пам'ять і сприяти формуванню умовного рефлексу в тесті пасивного уникнення [37]. При дозах 5 і 10 мг/кг в/п миші, оброблені фенібутом, мали значно більший час латентності, що вказує на те, що вони могли запам'ятати, яка камера була пов'язана з несприятливими подразниками [37]. У той час як

контрольні миші мали час затримки 154 ± 91 с для входу в темну камеру, миші, які отримували фенібут 5 мг/кг в/п, мали латентність 284 ± 45 с. Крім того, загальний час, який контрольні миші проводили в темній камері, був значно більшим порівняно з тваринами, обробленими фенібутом: 108 ± 28 с і 38 ± 12 с відповідно [38, 39]. У подібному дослідженні виявлено, що використання фенібуту в дозах 10 і 20 мг/кг внутрішньовенно покращує стан рухових характеристик, рівноваги й координації, і це може послужити відправною точкою для подальших досліджень [40].

Отже, у хворих на цукровий діабет і метаболічний синдром, окрім нормалізації рівня глікемії, лікування гіпоглікемій, дисліпідемії, нормалізації артеріального тиску, проведення патогенетичної терапії в лікуванні діабетичної нейропатії, для профілактики й лікування когнітивного дефіциту необхідно використовувати сучасні ноотропи, такі як Максібрен (фенібут), який у дослідженнях показав підвищення когнітивних функцій, покращення психометричних параметрів хворих поряд з доброю безпекою і переносимістю препарату.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Мищенко Т.С. Когнитивные нарушения в практике семейного врача (актуальность проблемы, факторы риска, патогенез, возможности лечения и профилактики). Семейная медицина. 2017. № 1(69). С. 21-24.

2. www.worldalzreport2015.org

3. Paterson R.W., Brown R.L., Benjamin L. et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. Brain. 2020 Oct 1. 143(10). 3104-3120. doi: 10.1093/brain/awaa240. PMID: 32637987; PMCID: PMC7454352.

4. Ameres M., Brandstetter S., Toncheva A.A., Kabesch M., Leppert D., Kuhle J., Wellmann S. Association of neuronal injury blood marker neurofilament light chain with mild-to-moderate COVID-19. J. Neurol. 2020 Dec. 267(12). 3476-3478. doi: 10.1007/s00415-020-10050-y. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32647900; PMCID: PMC7345451.

5. Kanberg N., Ashton N.J., Andersson L.M., Yilmaz A., Lindh M., Nilsson S., Price R.W., Blennow K., Zetterberg H., Gisslén M. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. Neurology. 2020 Sep 22. 95(12). e1754-e1759. doi: 10.1212/WNL.0000000000010111. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32546655.

6. Cheng G. et al. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. Internal Medicine Journal. 2012. Vol. 42. № 5. P. 484-491.

7. Xu W. et al. Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes. Diabetes. 2010. Vol. 59. P. 2928-2935.

8. Ohara T. et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community. Neurology. 2011. Vol. 77(12). P. 1126-1134.

9. Жердьова Н.М., Маньковський Б.М. Вплив метформіну на стан когнітивних функцій у пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом. Проблеми ендокринної патології. 2019. № 3. С. 7-13.

10. Guo W., Li M., Dong Y. et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes Metab. Res Rev. 2020. 36. e3319. https://doi.org/10.1002/dmrr.3319.

11. Jasti M., Nalleballe K., Dandu V., Onteddu S. A review of pathophysiology and neuropsychiatric manifestations of COVID-19. J. Neurol. Springer. 2020 Jun. 3(1). 6.

12. Achar A., Ghosh C. COVID-19-associated neurological disorders: the potential route of CNS invasion and blood-brain relevance. Cells. 2020. 9. 2360.

13. Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., Harrison P.J. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: a study of 62,354 COVID-19 cases. Lancet Psychiatry. 2021. Vol. 8. Issue 2. P. 130-140.

14. Liu Y., Cao L., Li X., Jia Y., Xia H. Awareness of mental health problems in patients with coronavirus disease 19 (COVID-19): a lesson from an adult man attempting suicide. Asian J. Psychiatr. 2020. 51. 102-106.

15. Oussalah A., Gleye S., Urmes I.C., Laugel E., Barbé F., Orlowski S. et al. The spectrum of biochemical alterations associated with organ dysfunction and inflammatory status and their association with disease outcomes in severe COVID-19: a longitudinal cohort and time-series design study. EClinicalMedicine. 2020. 27. 100554.

16. Gupta K., Mohanty S.K., Mittal A., Kalra S., Kumar S., Mishra T. et al. The cellular basis of loss of smell in 2019-nCoV-infected individuals. Brief Bioinform. 2020. Aug 18. bbaa168.

17. Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C., Lipovsek M., Van den Berge K., Gong B. et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfaory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. Sci Adv. American Association for the Advancement of Science. 2020. eabc5801.

18. Cronk B.B. et al. Body Mass Index and Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment. Alzheimer Disease and Associated Disorders. 2010. Vol. 24. № 2. P. 126-130. http://doi.org/10.1097/WAD.0b013e3181a6bf3f.

19. Бачинская Н.Ю. Синдром умеренных когнитивных нарушений. Нейро News. 2010. № 2/1. С. 12-17.

20. Бачинська Н.Ю., Холін В.О. Синдром помірних когнітивних порушень, віковий аспект. Журнал практичного лікаря. 2007. № 3. С. 46-51.

21. Пашковська Н.В. Когнітивні порушення при цукровому діабеті типу 2: роль гіпоглікемізуючої терапії. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018. № 1. С. 76-85.

22. Cox D.J. et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005. Vol. 28. P. 71-77.

23. Drane D.L. et al. Demographic characteristics and normative observations for derived trail making indices. Neuropsychiatry. Neuropsychology and Behavioral Neurology. 2002. Vol. 15. P. 39-43.

24. Есин Р.Г., Хайруллин И.Х., Есин О.Р. Современные представления о механизмах когнитивных расстройств при сахарном диабете. Медицинский альманах. 2013. № 1(25). С. 135-138.

25. Lee B.K. et al. Associations of Salivary Cortisol With Cognitive Function in the Baltimore Memory Study. Arch. Gen. Psychiatry. 2007. Vol. 64. № 7. P. 810-818. doi:10.1001/archpsyc.64.7.810.

26. Левин О.С. Когнитивные нарушения при сахарном диабете и метаболическом синдроме. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2015. № 4. С. 18-25.

27. Inzucchi S.E. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the

American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2012. Vol. 55. P. 1577-1596.

28. Lemaitre H. et al. Normal age-related brain morphometric changes: nonuniformity across cortical thickness, surface area and gray matter volume. Neurobiol. Aging. 2012. Vol. 33. P. 611-617. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.07.013.

29. Sun X.J. et al. Benfotiamine prevents increased β-amyloid production in HEK cells induced by high glucose. Neuroscience Bulletin. 2012. Vol. 28. P. 561.

30. Niedowicz D., Daleke D. The role of oxidative stress in diabetic complications. Cell. Biochem. Biophys. 2005. Vol. 43. P. 289-330.

31. Fava A. et al. The Effect of Lipoic Acid Therapy on Cognitive Functioning in Patients with Alzheimer's Disease. Journal of Neurodegenerative Diseases. 2013. Article ID 454253. 7 p. http://dx.doi.org/10.1155/2013/454253.

32. Zhang Q. et al. Effect of alpha lipoic acid on cognitive function and oxidative stress in STZ diabetic rats. Biomedical Research. 2017. Vol. 28. № 12. P. 5229-5232.

33. Лукаш О.И., Кузнецов В.В. Влияние ноофена на психоэмоциональную деятельность и церебральную гемодинамику у больных, перенесших ишемический инсульт. Український вісник психоневрології. 2003. 11(35). 87-89.

34. Schifano F., Orsolini L., Papanti G.D., Corkery J.M. Novel psychoactive substances of interest for psychiatry. World Psychiatry. 2015. 14(1). 15-26. doi: 10.1002/wps.20174.

35. Osovska N.Y. et al. Therapeutic approaches to the correction of cognitive impairment in patients with hypertension and type 2 diabetes. Wiad. Lek. 2020. 73(11). 2438-2442.

36. Пулик О.Р. Використання препарату фенібут у пацієнтів з післяінсультними когнітивними порушеннями. Семейная медицина. 2015. № 5(61). С. 143-146.

37. Davies J., Watkins J.C. The action of β-phenyl-GABA derivatives on neurones of the cat cerebral cortex. Brain Research. 1974. 70.3. 501-505.

38. Mehilane L.S., Rago L.K., Allikmets L.H. Pharmacology and clinic of phenibut. Tartu: Izd. TGU, 1990.

39. Lapin I. Phenibut (β-Phenyl-GABA): A Tranquilizer and Nootropic Drug. CNS drug reviews. 2001. 7. 4. 471-481.

40. Van Hout M.C. A narrative review of the naturally occurring inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA) called phenibut in dietary supplements. Performance enhancement & health. 2018. 6.1. 33-35.

Отримано/Received 02.04.2021
Рецензовано/Revised 14.04.2021
Прийнято до друку/Accepted 23.04.2021

N.M. Zherdova
Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Cognitive impairment in patients with diabetes mellitus in the conditions of COVID-19

Abstract. This review highlights the state of cognitive functions in patients with metabolic syndrome, diabetes mellitus at the stage of detection of the underlying disease and after COVID-19. The main links in the pathogenesis of cognitive dysfunction in patients with diabetes are explained, and based on previous studies of SARS-CoV-1 and MERS-CoV, possible mechanisms of cognitive impairment in patients infected with COVID-19 are revealed. Methods for the correction of cognitive disorders with the use of modern nootropics, such as phenibut, are proposed.

Keywords: diabetes mellitus; cognitive function; COVID-19; phenibut; review

МАКСІБРЕН

250 мг фенібуту гідрохлориду

ПОТРІБЕН КОЖНОМУ

усуває психоемоційну напругу

підвищує стресостійкість

покращує розумову працездатність

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Реєстраційне посвідчення № UA/1843/01/01 від 26.05.2020.

FORCE PHARMA DISTRIBUTION

Тіколін®
цитиколін

Дінар
Етилметилгідроксипіридину сукцинат

МОЗКУ НЕОБХІДНА ПОВНОЦІННА НЕЙРОПРОТЕКЦІЯ

• ІНСУЛЬТ ТА ЙОГО НАСЛІДКИ • КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ • ЧЕРЕПНО-МОЗКОВА ТРАВМА

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тіколін®, табл.

Склад: діюча речовина: citicoline: 1 таблетка містить цитиколін натрію, що еквівалентно 500 мг цитиколіну. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **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. **Термін придатності.** 2 роки. **Упаковка.** По 7 таблеток у блістері. По 4 блістери разом з інструкцією для медичного застосування у пачці з картону. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ НВФ «МІКРОХІМ». **Місцезнаходження виробника.** Україна, 93400, Луганська область, м. Сєвєродонецьк, вул. Промислова, буд. 24-в. **РП.** UA/17695/02/01.

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тіколін®, амп.

Склад: діюча речовина: citicoline: 1 мл препарату містить 130,625 мг цитиколіну натрію, що еквівалентно 125 мг цитиколіну, або 261,25 мг цитиколіну натрію, що еквівалентно 250 мг цитиколіну. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **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. **Термін придатності.** 2 роки. **Упаковка.** По 4 мл в ампулах з прозорого скла, по 5 ампул (5×1) у касеті у пачці з картону або по 4 мл в ампулах з прозорого скла, по 10 ампул (5×2) у касетах у пачці з картону. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ НВФ «МІКРОХІМ». **Місцезнаходження виробника.** Україна, 93400, Луганська область, м. Сєвєродонецьк, вул. Промислова, буд. 24-в. **РП.** UA/18445/01/01, UA/18445/01/02.

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ДІНАР, амп.

Склад: діюча речовина: етилметилгідроксипіридину сукцинат. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Показання.** Гострі порушення мозкового кровообігу; черепно-мозкова травма, наслідки черепно-мозкових травм; дисциркуляторна енцефалопатія; нейроциркуляторна дистонія; легкі когнітивні розлади атеросклеротичного генезу; тривожні стани при невротичних та неврозоподібних станах; гострий інфаркт міокарда (з першої доби), у складі комплексної терапії; первинна відкритокутова глаукома різних стадій, у складі комплексної терапії; купірування абстинентного синдрому при алкоголізмі з переважанням неврозоподібних і нейроциркуляторних порушень; гостра інтоксикація антипсихотичними засобами; гострі гнійно-запальні процеси у черевній порожнині (гострий некротичний панкреатит, перитоніт), у складі комплексної терапії. **Термін придатності.** 2 роки. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. **Упаковка.** По 2 мл і 5 мл в ампулі. По 10 ампул у пачці. По 5 ампул у блістері. По 2 блістери у пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», АТ «ФАРМАК». **Місцезнаходження виробників.** Україна, 04080, місто Київ, вул. Кирилівська, буд. 74 (АТ «ФАРМАК»); Україна, 93000, Луганська обл., м. Рубіжне, вул. Леніна, буд. 33 (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ»). **РП.** UA/15275/01/01.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

МІКРОХІМ
УКРАЇНСЬКА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ

INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПРАКТИКУЮЧОМУ НЕВРОЛОГУ
/TO PRACTICING NEUROLOGIST/

УДК 616-009.86 *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.5.2021.238526*

Орос М.М.
Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

Когніції та хронічне порушення мозкового кровообігу (патологія дрібних судин)

Резюме. *Судинні когнітивні порушення (СКП) стосуються станів, при яких цереброваскулярні захворювання сприяють зниженню розумових здібностей, хоча ці захворювання можуть самостійно призвести до когнітивних дефіцитів і становлять 15–30 % випадків деменції. Важливо, що вікові когнітивні порушення, як правило, зумовлені супутніми судинними та нейродегенеративними патологіями. Серед численних механізмів, що беруть участь у СКП, церебральна хвороба дрібних судин (ХДС) є, мабуть, найбільш поширеною, сприяючи когнітивним порушенням незалежно від інсульту. ХДС характеризується аномаліями, що впливають на структуру і функцію дрібних судин головного мозку, з безліччю нейровізуалізаційних та неврологічних проявів. ХДС пов'язана з різними спорадичними та спадковими захворюваннями, що є наслідком складної взаємодії генетичних та судинних факторів ризику. Поширеність ХДС зростає з віком, і двома найпоширенішими спорадичними типами є артеріолосклероз, який також називають гіпертонічною артеріопатією або глибокою перфораторною артеріопатією, та церебральна амілоїдна ангіопатія. Нові погляди на лікування дають можливість використовувати для лікування даної патології препарати, що доступні в Україні, зокрема Тіколін та Дінар.*

Ключові слова: *хвороба дрібних судин; когнітивний спад; деменція; цитиколін; Дінар*

Вступ

Термін «церебральна хвороба дрібних судин» (ХДС) позначає групу патологічних процесів, які вражають дрібні артерії, артеріоли, венули та капіляри головного мозку і мають такі маркери, як гіперінтенсивність білої речовини, лакунарні інфаркти та мозкові мікрокровотечі (ММК). Хоча перебіг захворювання часто є повільним, ураження можуть накопичуватися з часом у паренхімі мозку, збільшуючи тим самим ризик когнітивних порушень.

Різні довготривалі дослідження вивчали, як на пізнання впливає прогресування цих уражень. Дослідницькі групи повідомляли, що прогресування ХДС паралельно знижує когнітивні здібності. Наслідки ж випадкових інфарктів щодо когнітивної функції менш вивчені.

Іншим предметом інтересу є те, чи пов'язані ці маркери зі зміною діагнозу. Більшість досліджень зосереджувались на прогностичній ролі вихідних уражень щодо прогресування у деменцію або легке когнітивне порушення, тоді як нечисленні автори оцінювали прогресування уражень при ХДС та великих інсультах і отримали протилежні результати. Більше того, жодне дослідження не розглядало цього питання в когорті пацієнтів з гіпертонічною хворобою, і, беручи до уваги, що гіпертонія є одним з основних факторів ризику когнітивних порушень та прогресування ХДС, це є важливою прогалиною в літературі.

На тлі збільшення тривалості життя визначення механізмів впливу церебральної капілярної дисфункції на когнітивний стан пацієнтів з хворобою дрібних судин мозку є актуальною проблемою, оскільки у популяції осіб похилого віку поширеність маркерів ХДС мозку (ураження білої речовини, «німі» інфаркти мозку, церебральні мікрокрововиливи) є значною: ураження білої речовини мозку

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Орос Михайло Михайлович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії, медичний факультет, Ужгородський національний університет, пл. Народна, 1, м. Ужгород, 88000, Україна; e-mail: mihoros@meta.ua
For correspondence: Mykhailo Oros, MD, PhD, Professor, Head of the Department of neurology, neurosurgery and psychiatry, medical faculty, Uzhhorod National University, Narodna sq., 1, Uzhhorod, 88000, Ukraine; e-mail: mihoros@meta.ua

можуть спостерігатися у 65–67 %, «німі» інфаркти мозку — у 12–35 %, церебральні мікрокрововиливи — у 9 % випадків [1, 2]. Низка останніх досліджень встановила наявність певного зв'язку між традиційними МРТ-маркерами ХДС мозку і церебральною атрофією, яку вона спричинила, з одного боку, та когнітивними порушеннями — з іншого [3–5]. Окрім того, була встановлена наявність незалежного впливу тягаря ХДС на довготривале когнітивне зниження у пацієнтів із субкортикальною васкулярною деменцією [6]. Але характер зв'язку когнітивних порушень з окремими маркерами ХДС мозку, церебральною атрофією, із загальним тягарем ХДС мозку потребує подальшого вивчення для визначення найбільш значимого серед морфоструктурних змін при ХДС мозку фактора ризику когнітивного зниження.

Судинні когнітивні порушення (СКП) стосуються станів, при яких цереброваскулярні захворювання сприяють зниженню розумових здібностей [1, 2], хоча ці захворювання можуть самостійно призвести до когнітивних дефіцитів і становлять 15–30 % випадків деменції [2, 3]. Важливо, що вікові когнітивні порушення, як правило, зумовлені супутніми судинними та нейродегенеративними патологіями [4]. У недавньому клініко-патологічному популяційному дослідженні більшість учасників (~ 78 %) мали принаймні дві супутні нейропатології на момент смерті, найчастіше нейродегенеративні та судинні захворювання [3]. Серед численних механізмів, що беруть участь у СКП, церебральна хвороба дрібних судин є, мабуть, найбільш поширеною [5], сприяючи когнітивним порушенням незалежно від інсульту [2]. ХДС характеризується аномаліями, що впливають на структуру і функцію дрібних судин головного мозку, з безліччю нейровізуалізаційних та неврологічних проявів. ХДС пов'язана з різними спорадичними та спадковими захворюваннями, що є наслідком складної взаємодії генетичних та судинних факторів ризику. Поширеність ХДС зростає з віком, і двома найпоширенішими спорадичними типами є артеріолосклероз, який також називають гіпертонічною артеріопатією або глибокою перфораторною артеріопатією, та церебральна амілоїдна ангіопатія (ЦАА) [7]. Артеріолосклероз традиційно пов'язують з гіпертонією та діабетом II типу [8]. Артеріосклероз характеризується аномальним потовщенням стінок артеріол, переважно розташованих у глибоких сірих ядрах і глибокій білій речовині, що спостерігається у більше ніж 80 % осіб старше 80 років, згідно з дослідженнями [8]. ЦАА визначається патологічним відкладанням β-амілоїду у стінках кіркових та лептоменінгеальних артеріол та капілярів. Більше того, як відомо, ЦАА часто зустрічається разом із хворобою Альцгеймера [9].

У цьому огляді ми зосередимось на останніх досягненнях у галузі управління спорадичними СКП, пов'язаними із ХДС, з оновленням діагностичних критеріїв, маркерів нейровізуалізації та когнітивного профілю. Далі розглянемо сучасний стан профілактики та терапевтичних підходів.

Класифікація

Протягом багатьох років було запропоновано кілька систем класифікації, що відображає методологічні та діагностичні проблеми [5]. Використовуючи ці класифікації, важливо пам'ятати про широке перекриття між нейродегенеративними та судинними захворюваннями на клінічному [7] та патологічному рівнях [3], а також про значну неоднорідність когнітивного впливу таких захворювань на індивідуальному рівні [3].

Клінічний діагноз СКП значною мірою базується на когнітивному профілі та результатах нейровізуалізації. Відповідно до найновіших діагностичних вказівок, згідно з Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study (VICCCS, Дослідження консенсусу щодо класифікації судинних когнітивних розладів), визначення СКП узгоджується з термінологією DSM-V і охоплює широкий клінічний спектр, який варіює від легкого до основного СКП, включаючи випадки змішаних захворювань [2]. Субкортикальна ішемічна судинна деменція (СІСД) відноситься до випадків, коли ХДС є основним механізмом, що лежить в основі зниження когнітивних функцій, а найпоширенішими ураженнями мозку є гіперінтенсивність білої речовини та лакунарні інфаркти [2]. Важливо, що, згідно з рекомендаціями VICCCS, особи з нейровізуалізаційними ознаками ХДС можуть класифікуватися як особи із СІСД, постінсультною деменцією або змішаною деменцією, залежно від тимчасових асоціацій та супутніх захворювань.

Когнітивний профіль

Вважається, що когнітивний спад, пов'язаний із цереброваскулярними захворюваннями, включаючи ХДС, зазвичай проявляється поступово і поетапно, прогресуючи повільно і впливаючи на швидкість обробки інформації, увагу та фронтально-виконавчі функції [5]. Порушення у фронтально-виконавчій ділянці частіше спостерігаються при СКП, ніж при легкому когнітивному порушенні, пов'язаному з хворобою Альцгеймера, коли зниження епізодичної пам'яті є найбільш помітною ознакою [9]. Спостережувана схильність до порушення фронтально-виконавчих функцій є наслідком руйнівного ефекту уражень ХДС на структурні та функціональні зв'язки мозку [14]. Дослідження з нейровізуалізацією показали, що ступінь порушення структурної мережі пов'язаний з тягарем та ступенем прогресування ХДС і принаймні частково опосередковує їх асоціацію із когнітивним спадом. Також було виявлено, що функціональні мережі, пов'язані з увагою та виконавчими функціями, переважно страждають у хворих на ХДС [14].

Традиційно анамнез раннього початку дефіциту пам'яті та погіршення функцій кори (афазія, апраксія, агнозія) за відсутності відповідних судинних уражень під час візуалізації головного мозку може свідчити про хворобу Альцгеймера як первинний діагноз. Тим не менше епізодична та семантична пам'ять може також впливати на когнітивні порушення, імовірно, судинного походження [3].

Важливо зазначити, що в когнітивних профілях між типами деменції існує багато перекриттів [7], можливо пов'язаних із багатофакторним характером вікового занепаду когнітивних функцій у поєднанні із специфічними для пацієнта факторами, пов'язаними з когнітивним резервом та просторовим розподілом уражень судин.

Відповідно, нещодавні результати підтверджують набагато більш неоднорідний спектр когнітивних порушень, пов'язаних із ХДС. Це свідчить про те, що на декілька доменів когніції не лише перекриваються, а й мають тісну взаємозалежність, особливо що стосується виконавчої функції та швидкості обробки інформації [8]. Цікаво, що у тяжких випадках ЦАА [9] також повідомлялося про зорово-просторову дисфункцію [6, 9]; припускається, що вона виникає внаслідок переважання амілоїдної хвороби в потиличних частках мозку.

Діагностичні критерії

У контексті когнітивних порушень виявлення основних мікросудинних захворювань значною мірою базується на нейровізуалізації [5], золотим стандартом якої вважається МРТ [15]. Багато особливостей ХДС є видимими і виявляються майже виключно за допомогою МРТ, але жодна не вважається патогномонічною і, отже, їх слід інтерпретувати з урахуванням клінічних знахідок. Нейровізуалізація також допомагає розрізнити етіологічні підтипи СКП. Модифіковані бостонські критерії [18] та Единбурзькі критерії [5] дозволяють діагностувати ЦАА *in vivo*, причому перші забезпечують високі позитивні прогнозні значення навіть за відсутності внутрішньомозкового крововиливу, що полегшує діагностику ЦАА у пацієнтів з когнітивними порушеннями [5]. Про ймовірність артеріолосклерозу або ЦАА можна додатково говорити, виходячи зі схеми розподілу декількох видимих МРТ-ознак [5]. Встановлено, що артеріолосклероз частіше зустрічається одночасно з глибокими церебральними та мозочковими мікрокровотечами [9], глибокими лакунами [2], периваскулярними проміжками, видимими в базальних гангліях, глибокою ММК в перибазальних гангліях. На відміну від цього, ознаки, що свідчать на користь ЦАА, частіше представлені кортикальними ММК та мікроінфарктами мозку і поверхневим гемосидерозом кори [8], невеликими субарахноїдальними крововиливами [9], ішемічними фокусами та ММК, розподіленими у вигляді безлічі підкіркових плям [19]. Ця відмінність є особливо важливою, оскільки ЦАА часто збігається з хворобою Альцгеймера і забезпечує більший ризик геморагічних ускладнень, впливаючи на прийняття рішень щодо антитромботичного лікування [6]. Важливо зазначити, що виявлення на МРТ уражень, характерних для ХДС, у молодих людей без значних факторів ризику повинно спонукати лікаря до виконання генетичних досліджень для пошуку таких патологій, як MELAS, CADASIL та інші [17].

Корекція порушень

Сьогодні лікування СКП зосереджене на запобіганні судинним факторам ризику, таким як гіпертонія, ожиріння, куріння і діабет, та їх контролі. Разом вони лежать в основі 25–40 % випадків деменції. Поліпшення контролю над цими факторами частково відповідає за зменшення захворюваності на деменцію, що спостерігається у країнах з високим рівнем доходу [8, 9]; в основному це зумовлено нижчими показниками судинної деменції, яка вважається найбільш запобіжним компонентом вікового зниження когнітивних функцій [4, 7, 8]. Відомі захисні фактори включають маркери підвищеного когнітивного резерву, такі як вища освіта, інтелектуальна професія, користування соціальними мережами, пізнавальна та фізична активність [11].

Високий артеріальний тиск (АТ) являє собою основний модифікований фактор ризику, що бере участь у прогресування ХДС та СКП. Гіпертонічна хвороба вражає більше 75 % осіб старше за 65 років, з яких майже в 53 % відзначається неадекватний контроль. Хоча гіпертонія середнього та пізнього віку пов'язана з прогресуванням ХДС, зниженням обсягу мозку в подальшому житті [11] та порушенням мікроструктури білої речовини [17, 18], гіпертонія середнього віку більш тісно пов'язана з деменцією, оскільки зміни середньодобового АТ починаються за 5 років до встановлення діагнозу СКП [4, 5]. Подібним чином систолічний АТ понад 130 мм рт.ст. у віці 50 років, але не пізніше асоціювався з підвищеним ризиком розвитку деменції [7, 8]. Додаючи складності, зниження АТ у пізньому віці було пов'язане з мозковими (мікро-) інфарктами, причому гіпоперфузія є потенційною причиною інфаркту мозку [9]. Цікаво, що вплив підвищеного АТ на зниження когнітивних функцій опосередковується як судинною патологією, так і невральними бляшками та нейрофібрилярними клубками, тому нормалізація АТ може зменшити прогресування як судинних, так і нейродегенеративних процесів головного мозку [6, 9]. Окрім підвищеного середнього АТ, коливання АТ протягом годин, днів та років впливає на здоров'я мозку [18]. Нові факти свідчать про зв'язок між мінливістю АТ, прогресуванням ХДС та ризиком деменції [10]. Потрібні додаткові дослідження, щоб визначити цей складний взаємозв'язок між профілем АТ під час старіння та когнітивними порушеннями.

Результати клінічних випробувань підтверджують, що втручання можуть знизити ризик прогресування СКП. У дослідженні SPRINT-MIND особи середнього віку (> 50 років) та люди похилого віку (середній

вік 68 років) із підвищеним судинним ризиком, які піддавались інтенсивному лікуванню АТ (цільовий САТ < 120 мм рт.ст.), показали зниження прогресування СКП [14] та меншу частоту ХДС порівняно з контрольною групою (цільовий АТ < 140 мм рт.ст.) [15]. Піддослідження ACCORD-MIND та дослідження INFINITY також підтвердили, що інтенсивний контроль АТ може сприяти уповільненню прогресування ХДС з різним впливом на пізнання [17].

Симптоматичне лікування

Ацетилсаліцилова кислота вважається профілактичною терапією у пацієнтів з ХДС або деменцією, що мають «німий» інфаркт мозку при візуалізації, проте підтверджувальні дослідження все ще відсутні [5]. На відміну від цього аспірин не рекомендується пацієнтам, які страждають на VCI, що пов'язано лише зі зливною ЗМЗ, без інших доказів, заснованих на фактах [13]. Зазначимо, що нещодавнє дослідження ASPREE не показало, що лікування аспірином було б корисним з точки зору когнітивних результатів серед населення похилого віку (> 70 років) [14]. Залишається питання, чи може профілактичне антитромботичне лікування бути корисним пацієнтам із судинними захворюваннями середньої та тяжкої форми.

Інгібітори холінестерази (донепезил, галантамін, ривастигмін) та антагоніст N-метил-D-аспартату мемантин можуть бути розглянуті для симптоматичного лікування у вибраних пацієнтів з деменцією та СКП. Тільки донепезил продемонстрував помірний клінічно помітний ефект на когніцію у випробуваннях, які оцінювали пацієнтів з деменцією із судинним компонентом [13]. Галантамін можна розглядати для лікування хворих зі змішаною нейродегенеративною та цереброваскулярною патологією [17] Оскільки FDA інгібітори холінестерази та мемантин у пацієнтів з СКП вважає неприйнятними, рішення про призначення цих препаратів слід приймати з обережністю та обговорювати з пацієнтами з огляду на ризик несприятливих явищ.

Нарешті, повідомляється, що екстракти гінкго білоби (EGb761) справляють певний вплив на пізнання та увагу [13].

У спеціальному мультицентровому дослідженні IDEALLE [20] виявлено здатність цитиколіну покращувати пам'ять, орієнтацію, навчання, підвищувати товариськість і рівень самооцінки, тобто сприятливо впливати на інтегральний показник якості життя в дозах 500–1000 мг/добу у пацієнтів із синдромом помірних когнітивних розладів. Тут важливо підкреслити, що цитиколін у даному випадку виявляє не тільки фармакотерапевтичний, але і фармакопрофілактичний ефект, оскільки гальмує розвиток дементних порушень порівняно з пацієнтами контрольної групи [20].

Для досягнення максимального ефекту є необхідність доповнити фармакологічні можливості цитиколіну. Особливо це стосується питання впливу на утворення вільних радикалів і нормалізації тканинного дихання, тобто йдеться про антиоксидантні й антигіпоксичні ефекти, абсолютно необхідні для успішної реалізації стратегії нейропротекції при різних формах цереброваскулярної патології. Саме цим зумовлена необхідність комбінованої нейропротекції із застосуванням двох (а іноді і більше) препаратів, що оптимально доповнюють один одного з точки зору їх механізмів дії і клінічних ефектів. Саме такою оптимальною парою для поєднання з цитиколіном є етил-метилгідроксипіридину сукцинат (ЕМГПС).

З точки зору корекції когнітивних порушень під впливом ЕМГПС особливо слід відзначити поліпшення пам'яті (перш за все оперативної), концентрації уваги та виконавчих функцій [21].

Розглядаючи конкретні препарати цитиколіну і ЕМГПС, представлені в Україні, слід звернути особливу увагу на вітчизняні продукти Тіколін (цитиколін) і Дінар (ЕМГПС) виробництва компанії «Мікрохім». Відмінною особливістю згаданих препаратів є різноманітність їх дозових і лікарських форм.

Рекомендована схема лікування Тіколіном і Дінаром при цереброваскулярній патології

Тіколін: а) у стадії декомпенсації — в/в по 500–1000 мг 2 рази/добу протягом 14 днів з переходом на в/м шлях введення у той же дозі протягом наступних 14 днів; б) при профілактичному лікуванні — таблетки в дозі 500 мг 2 рази/добу курсом не менше ніж 45–90 днів з подальшою оцінкою клінічного стану, ефективності й доцільності продовження терапії.

Дінар: а) у стадії декомпенсації — в/в (струминно або краплинно) по 100 мг 2–3 рази на добу 14 днів з переходом на в/м шлях введення в дозі 100 мг на добу протягом наступних 14 днів; б) при профілактичному лікуванні — в/м по 100 мг 2 рази на добу курсом від 15 до 30 днів з подальшою оцінкою ефективності терапії.

Фактори захисного способу життя

Підтримка пізнавальної активності в похилому віці відіграє важливу роль у поліпшенні та підтримці структури та функції мозку [5]. Факти свідчать, що низький рівень освіти сприяє когнітивним порушенням [9], тоді як фізична активність у людей похилого віку зменшує ризик розвитку деменції [6]. Цікаво, що профілактичний вплив фізичних вправ та культурних заходів на пізнання посилюється, коли вони проводяться у компанії, що посилює важливість соціальних мереж [11]. Більше того, середземноморська дієта, як правило, рекомендується, щоб зменшити ризик зниження когнітивних здібностей [18]; також як середземноморська, так і вегетаріанська дієта пов'язана із зменшенням ризику інсульту [18].

Поєднання різних втручань є перспективним підходом. Дослідження Finish FINGER виявило поліпшені когнітивні показники в осіб похилого віку, які перебувають у групі ризику та отримували багатодоменне втручання у спосіб життя, яке включало

харчування, вправи, когнітивні тренування та управління судинними факторами ризику [17].

Нові уявлення про сон та пізнання [18, 19] свідчать про те, що короткий нічний сон (< 5 годин), неякісний сон та використання снодійних засобів пов'язані з підвищеним ризиком деменції у здорових дорослих [14]. Відповідно, помірне та тяжке апное сну пов'язане із «німими» інфарктами мозку [15]. Недавні результати щодо впливу не-REM-сну на периваскулярний кліренс метаболітів з мозку з потенційним впливом на нейродегенеративні та судинні шляхи [10] викликають питання щодо того, чи можуть втручання, спрямовані на поліпшення якості сну, запобігти вік-пов'язаному когнітивному спаду або змінити його. Потрібні подальші дослідження для з'ясування зв'язків між якістю сну та зниженням когнітивних здібностей.

Висновки

Можемо дійти висновку, що когнітивний спад у людей похилого віку обумовлений взаємодією нейродегенеративних та судинних факторів зі значним внеском у ХДС. Звіти про зниження рівня захворюваності на деменцію в країнах з високим рівнем доходу, а також нещодавні позитивні випробування щодо багатофакторних втручань та контролю АТ підкреслюють важливість подальшого дослідження впливу судинних факторів ризику на пізнання.

Комбінована нейропротекція сьогодні є світовим трендом у неврологічній практиці. І за нею майбутнє, особливо у світлі розвитку нейрофармакології, коли інтенсивно розробляється і апробується безліч нових молекул для подальшого клінічного застосування. Цитиколін (Тіколін) і ЕМГПС (Дінар) є одними із небагатьох фармакологічних препаратів, які можуть впливати на когнітивний дефіцит у пацієнтів з ХДС. Незважаючи на те, що в пошуках заходів, які модифікують захворювання, нас чекає складний шлях, краще розуміння патологічних механізмів, що лежать в основі ХДС, може призвести до виявлення нових потенційних терапевтичних цілей. Нові маркери нейровізуалізації є перспективними інструментами для клінічних випробувань у цій галузі та можуть виступати в ролі сурогатних маркерів для когнітивних кінцевих точок. Оскільки захворювання судин вважається найбільш важливим запобіжним компонентом пізнавального зниження у літніх людей, боротьба з серцево-судинними факторами ризику залишається наріжним каменем терапевтичного підходу.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Wolters F.J., Ikram M.A. Epidemiology of vascular dementia. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2019. 39. 1542-1549.

2. Boyle P.A., Yu L., Wilson R.S., et al. Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age. Ann. Neurol. 2018. 83. 74-83.

3. Viswanathan A., Rocca W.A., Tzourio C. Vascular risk factors and dementia. Neurology. 2009. 72. 368-374.

4. Dichgans M., Leys D. Vascular cognitive impairment. Circ. Res. 2017. 120. 573-591.

5. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. Lancet Neurol. 2019. 18. 684-696.

6. Cannistraro R.J., Badi M., Eidelman B.H., et al. CNS small vessel disease: a clinical review. Neurology. 2019. 92. 1146-1156.

7. Blevins B.L., Vinters H.V., Love S., et al. Brain arteriolosclerosis. Acta Neuropathol. 2020. 141. 1-24.

8. Greenberg S.M., Bacskai B.J., Hernandez-Guillamon M., et al. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease: one peptide, two pathways. Nat. Rev. Neurol. 2020. 16. 30-42.

9. Li T., Huang Y., Cai W., et al. Age-related cerebral small vessel disease and inflammaging. Cell Death Dis. 2020. 11. 932.

10. Iadecola C., Duering M., Hachinski V., et al. Vascular cognitive impairment and dementia. J. Am. Coll. Cardiol. 2019. 73. 3326-3344.

11. Marini S., Anderson C.D., Rosand J. Genetics of cerebral small vessel disease. Stroke. 2019. 51. 12-20.

12. Rutten-Jacobs L.C.A., Rost N.S. Emerging insights from the genetics of cerebral small-vessel disease. Ann. NY Acad. Sci. 2020. 1471. 5-17.

13. Ter Telgte A., Leijsen E.M.C., et al. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective. Nat. Rev. Neurol. 2018. 14. 387-398.

14. Vermeer S.E., Koudstaal P.J., Oudkerk M. [et al.]. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population based Rotterdam Scan Study. Stroke. 2002. 33. 21-25.

15. Del Brutto O.H., Mera R.M., Zambrano M., Lama J. Incompleteness of the circle of Willis correlates poorly with imaging evidence of small vessel disease. A population-based study in rural Ecuador (the Atahualpa Project). J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2015. 24. 1. 73-77.

16. Tuladhar A.M., van Dijk E., Zwiers M.P. [et al.]. Structural network connectivity and cognition in cerebral small vessel disease. Hum. Brain Mapp. 2016. 37. 1. 300-310.

17. Pasi M., Salvadori E., Poggesi A. [et al.]. White matter microstructural damage in small vessel disease is associated with Montreal cognitive assessment but not with Mini Mental State Examination performances: vascular mild cognitive impairment Tuscany study. Stroke. 2015. 46. 1. 262-264.

18. Zanon Zotin, Maria Clara, Sveikata Lukas, Viswanathan Ananda, Yilmaz Pinara. Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management. Inform. Curr. Opin. in Neurology. April 2021. 34. Iss. 2. 246-257.

19. Zweig M.H., Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. Clinical Chemistry. 1993. 39. 4. 561-577.

20. 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. 8. 131-137.

21. Hurtado O., Cardenas A., Pradillo J.M. et al. Длительная терапия ЦДФ-холином способствует функциональному восстановлению и увеличивает пластичность нейронов после инсульта. Міжнар. неврол. журн. 2009. 1. 9-17.

Отримано/Received 15.07.2021
Рецензовано/Revised 02.08.2021
Прийнято до друку/Accepted 08.08.2021

M.M. Oros
Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Cognitions and chronic cerebrovascular disease (small vessel disease)

Abstract. Vascular cognitive diseases (VCD) are the conditions when cerebrovascular diseases result in cognitive impairment. However, these diseases can lead by themselves to cognitive deficiency and amount to 15–30 % of dementia cases. It is important that age-associated cognitive impairments commonly resulted from comorbid vascular and neurogenerative pathologies. Among many mechanisms involving in VCD, cerebral small vessel disease is likely to be the most common and results in cognitive impairment regardless of the stroke. VCD is characterized by abnormalities affecting the brain structure and functioning of small vessels and manifests itself in numerous neuroimaging and neurologic signs. Cerebral small vessel disease is associated with various sporadic and hereditary diseases, which is the effect of the complex interrelation of genetic and vascular risk factors. The prevalence of cerebral small vessel disease increases with age, and the two most common sporadic types are arteriolosclerosis, which may be called hypertensive arteriopathy, and cerebral amyloid angiopathy. New approaches to the therapy enable to use the drugs directed at this pathology, which are available in Ukraine, particularly Ticolin and Dinar.

Keywords: small vessel disease; cognitive deterioration; dementia; citicolinum; Dinar

INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

UDC 616.858-091.8 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.5.2021.240918

V.V. Ponomarev[1], A.V. Boika[1], Z.A. Hladkova[2], T.Y. Kuznetsova[2], M.M. Sialitski[1], N.E. Aleinikava[1], V.A. Bahamaz[1]
[1]Belorussian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, the Republic of Belarus
[2]Institute of Physiology of the National Academy of Sciences, Minsk, the Republic of Belarus

Neuroinflammatory penumbra in Parkinson's disease

Abstract. *To date, the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease (PD) are not fully understood. In this publication, we present a critical review of the available international data on the involvement of inflammation processes in the etiopathogenesis of the disease in the context of our research results. The data obtained by us during modeling of parkinsonian syndrome of neuroinflammatory origin (lipopolysaccharide endotoxin was used) in laboratory rats (basic group, n = 21; control group, n = 7) indicate that intranasal administration of lipopolysaccharide in all three studied doses (1, 10 and 100 μg/kg/ml) seven days after the end of the experiment (21 injections) causes the same moderate morphological degenerative and inflammatory changes in the histostructure of the substantia nigra, extending to the striatum area (p > 0.05). This fact can be best explained by the all-or-none law. The staged, sequential transition of primary reversible (neuroinflammatory) pathomorphological changes to secondary irreversible (neurodegenerative) ones in PD, as well as secondary activation of microglia during neuronal degeneration, allows proposing the term "neuroinflammatory penumbra", which will best help understand the pathogenesis of the disease and the development of therapies that change the course of Parkinson's disease. Our data on the use of mesenchymal multipotent stromal cells in rats with neurotoxic (rotenone) parkinsonian syndrome (n = 10) and in PD individuals (n = 10) demonstrate a decrease in motor impairment, overall improvement of patients and an effect on laboratory parameters compared with control groups. We associate the early positive effect, observed already in the first week after the administration of mesenchymal multipotent stromal cells, with their paracrine action, including on the neuroinflammatory penumbra.*

Keywords: *Parkinson's disease; penumbra; multipotent stromal cells; review*

Parkinson's disease (PD) is one of the most common ones in neurological practice, which are traditionally attributed to the group of conformational pathology of the brain (substantia nigra pars compacta) [1]. It has been more than 200 years since the first scientific description of this disease by the English doctor James Parkinson in 1817. Unfortunately, the exact etiology of the disease is not fully known until now. It is believed that mutations of some molecules, such as α-synuclein, parkin and ubiquitin C-terminal hydrolase L1 [2], correlate with early onset of PD and familial cases of PD, which represent only a very small part of the incidence, while most cases of disease (sporadic PD) are most likely associated with environmental toxins, mitochondrial dysfunction and oxidative stress [3]. Among the various factors that can provoke the degeneration of dopaminergic neurons of the substantia nigra and the clinical manifestation of PD, data on the possible involvement of inflammation in the brain (neuroinflammation) aroused great scientific and practical interest. Thus, postmortem studies of the brain of patients with PD indicate an increase in activated microglia and high levels of inflammatory factors (interleukin (IL) 1β, tumor necrosis factor α, nitric oxide, etc.) in the nigrostriatal system [4]. Numerous examples of microglial activation and high levels of inflammatory factors were found in the brains of animals with a PD model [5, 6]. So, can an infectious, viral or bacterial agent provoke the development of PD? In 2019, a team of European authors published an article in the journal "Frontiers in Neurology" entitled "Infectious

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

For correspondence: Aliaksandr Boika, PhD, Department of Neurology and Neurosurgery, Belorussian Medical Academy of Postgraduate Education, Brovki str., 3/3, Minsk, 220103, the Republic of Belarus; e-mail: aboika@tut.by; contact phone: +375 29 642 7663

etiologies of parkinsonism: pathomechanisms and clinical implications" [7] at the end of which the accumulated data in recent years indicated the role of infectious etiology in the development of parkinsonism and Parkinson's disease, but the authors caution against the conclusion that all cases of PD are associated with increased inflammatory reactions and underlying chronic infection. The authors suggest that further researches are needed to study the involvement and degree of involvement of pathogens and inflammatory cytokines in the etiopathogenesis of PD. For our experimental work in this direction, we decided to use a bacterial lipopolysaccharide (LPS). The choice was due to the fact that LPS is an integral part of the cell membrane of all Gram-negative bacteria and its introduction to experimental animals when modeling parkinsonial syndrome causes inflammation in the brain and induces neurodegeneration of dopaminergic neurons [8–10]. Qing He et al. [11] confirmed the activation of microglia and the release of tumor necrosis factor α and IL-1β in the substantia nigra in mice after intranasal administration of LPS. The absence of a direct effect of LPS on neurons makes it an excellent tool for studying inflammation-mediated dopaminergic neurodegeneration, along with neurotoxic models of parkinsonism (rotenone, paraquat, etc.). Our data [12, 13] obtained by comparing the results of repeated laboratory studies of dopamine and homovanillic acid levels in the blood serum and cerebrospinal fluid of experimental animals (rats) on days 7 and 21 from the beginning of modeling parkinsonial syndrome of neuroinflammatory (LPS was used, n = 6) and neurotoxic (rotenone was used, n = 20) origin showed progressive neurotransmitter deficiency in animals of both groups, which indicates the validity of the neuroinflammatory and neurotoxic models of parkinsonism used to study the pathogenesis of PD [14, 15].

To date, it is known that numerous solid suspended particles (particulate matter) in the air can enter the brain through the nose, bypassing the blood-brain barrier [8]. The hypothesis of an olfactory vector of neurodegenerative diseases proposed in recent years is based on the fact that disorders in PD can be caused or catalyzed by agents that enter the brain directly through the nasal cavity [16]. To assess the applicability of this hypothesis to describe the development of PD, we, together with the staff of the Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, conducted studies on the influence of chronic daily (21 days) intranasal administration of various concentrations of LPS (1, 10 or 100 μg/kg/ml, the same concentration throughout the study in each group of animals) on the formation of morphological signs of neuroinflammation and neurodegeneration in the extrapyramidal system. The experiments were carried out on male Wistar rats with a body weight of 320–350 g (basic group, n = 21; controls, n = 7) who received water for injection for 21 days (JSC "Borimed"). All manipulations with animals were carried out in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals [17]. Seven days after the end of the experiment (21 injections), after decapitation, the biological material (brain) was taken, followed by a morphological blinded study. A month after the start of instillation, there were no differences in the clinical characteristics of the motor activity of rats in the basic and control groups (grooming, open field test, $p > 0.05$). The study of histological preparations with Nissl staining (the processing of the data was aimed to determine the severity and the volume of neuron damage [18]) revealed statistically significant differences in the morphological picture of degenerative and inflammatory changes in the control group compared to the basic group rats who received LPS ($p < 0.05$, Mann-Whitney U test). But there were no statistically significant differences in the morphological picture between rats receiving different doses of LPS ($p > 0.05$, Kruskal-Wallis test). In the animals of the basic group, the morphological picture was of the same type, most of the neurons had some signs of neurodegeneration. In our opinion, morphological damage to neurons under the influence of prolonged intranasal administration of LPS occurs according to the all-or-none law: different doses of LPS exceeding the threshold value (the minimum required amount that may cause neurodegenerative changes), when ingested in the same period, will lead to neuroinflammatory and neurodegenerative changes of the same severity.

The gradual, sequential transition of reversible (neuroinflammatory) pathomorphological changes to irreversible (neurodegenerative) ones in PD allows us to propose the term "neuroinflammatory penumbra". Initially, the definition of penumbra referred to areas of the brain that were damaged, but have not yet dead, which makes it possible to restore them with the help of appropriate treatment, i.e. it indicates the potential reversibility of pathomorphological changes existing in tissues [19]. The term "penumbra" is currently widely used in vascular neurology to define the zone of ischemic penumbra that surrounds the necrosis zone in ischemic stroke. From our point of view, the term "neuroinflammatory penumbra" allows us to better understand/reflect the pathophysiological mechanisms of various types of neurotransmitter deficiency: a) degenerative or true, associated with the death of neurons that can be compensated only with replacement therapy, and b) inflammatory or secondary, associated with a violation of the neurotransmitter function of the neuron due to an inflammatory reaction of microglia and/or still reversible neuroinflammatory damage to the neuron, which can be corrected by immunomodulatory therapy. It is worth emphasizing that the classic symptoms of PD in patients begin to appear only after the loss of 50 % of all dopaminergic neurons and 75–80 % of striatal dopamines [8]. It is possible that in some patients, neurons are in a state of neuroinflammatory penumbra and clinical improvement in these individuals can be achieved not only with replacement neurotransmitter therapy but also the use of drugs that affect the processes of neuroinflammation.

Currently, studies of drugs that modify the course of PD due to the immunomodulatory effect are being actively conducted [20]. We proposed using autologous mesenchymal multipotent stromal cells (MMSCs) to modify the course of Parkinson's disease [21]. Different studies have shown that MMSCs, in addition to their substitution role, embedding in the nervous system, also have numerous paracrine effects on the body, particularly by influencing the immune system [22].

Studies conducted on the basis of the vivarium of the State Educational Institution "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education" on rats (n = 10) with neurotoxic (rotenone) parkinsonial syndrome showed regression of motor symptoms (rigidity, postural instability and ptosis) and an increase in the level of dopamine and homovanillic acid in blood serum and spinal fluid on days 7 and 21 after intravenous single administration of allogeneic (rat) MMSCs. In patients with PD (n = 10, basic group), on the very next day after a single intravenous injection of autologous MMSCs, a statistically significant ($p < 0.05$) overall improvement was observed according to the Clinical Global Impression-Improvement scale and unidirectional changes in cytokines (IL-1β, IL-10) of blood serum on day 7 were recorded. These changes were not observed in the group of patients with PD who received placebo (saline solution) once intravenously (n = 13, control group). We associate the positive effect of intravenous single administration of MMSCs in laboratory animals and patients with the paracrine effect of cell therapy, particularly on the neuroinflammatory penumbra.

Conclusions

The results of our research and the work of foreign colleagues confirm the data on the clinical heterogeneity and etiological multifactorial nature of PD. The application and further development of the concept of neuroinflammatory penumbra are important both for a more effective search for drugs that change the course of PD and for the development of a personalized approach to the choice of therapy for other diseases of the nervous system in the future. We agree with the opinion of foreign colleagues [23] that further study of etiological factors and pathogenetic mechanisms that reveal the variability of the development and progression of PD is a high priority area of research.

References

1. Illarioshkin S.N. Konformacionnye bolezni mozga. Moscow: Yanus-K, 2002. (in Russian.)

2. Shadrina M.I., Slominsky P.A., Limborska S.A. Molecular mechanisms of pathogenesis of Parkinson's disease. International Review of Cell and Molecular Biology. 2010. Vol. 281. P. 229-66.

3. Lonneke M.L. de Lau, Monique M.B. Breteler. Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2006. Vol. 5(6). P. 525-35. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70471-9.

4. McGhee D.J., Royle P.L., Thompson P.A., Wright D.E., Zajicek J.P., Counsell C.E. A systematic review of biomarkers for disease progression in Parkinson's disease. BMC Neurol. 2013. Vol. 13. P. 35. doi: 10.1186/1471-2377-13-35.

5. Kohutnicka M., Lewandowska E., Kurkowska-Jastrzebska I., Członkowski A., Członkowska A. Microglial and astrocytic involvement in a murine model of Parkinson's disease induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). Immunopharmacology. 1998. Vol. 39. P. 167-180. doi: 10.1016/s0162-3109(98)00022-8.

6. Li F.-Q., Wang T., Pei Z., Liu B., Hong J.-S. Inhibition of microglial activation by the herbal flavonoid baicalein attenuates inflammation-mediated degeneration of dopaminergic neurons. J. Neural Transm. 2005. Vol. 112(3). P. 331-347. doi: 10.1007/s00702-004-0213-0.

7. Limphaibool N., Iwanowski P., Holstad M.J.V., Kobylarek D., Kozubski W. Infectious etiologies of parkinsonism: pathomechanisms and clinical implications. Front. Neurol. 2019. Vol. 10. P. 652. doi: 10.3389/fneur.2019.00652.

8. Dutta G., Zhang P., Liu B. The lipopolysaccharide Parkinson's disease animal model: mechanistic studies and drug discovery. Fundam. Clin. Pharmacol. 2008. Vol. 22. P. 453-464. doi: 10.1111/j.1472-8206.2008.00616.x.

9. Hui-Fang Zhou, Xian-Yu Liu, Dong-Bin Niu, Feng-Qiao Li, Qi-Hua He, Xiao-Min Wang. Triptolide protects dopaminergic neurons from inflammation-mediated damage induced by lipopolysaccharide intranigral injection. Neurobiol. Dis. 2005. Vol. 18. P. 441-449. doi: 10.1016/j.nbd.2004.12.005.

10. Hunter R.L., Baohua Cheng, Dong-Young Choi et al. Intrastriatal lipopolysaccharide injection induces parkinsonism in C57/B6 mice. J. Neurosci. Res. 2009. Vol. 87. P. 1913-1921. doi: 10.1002/jnr.22012.

11. Qing He, Wenbo Yu, Jianjun Wu et al. Intranasal LPS-mediated Parkinson's model challenges the pathogenesis of nasal cavity and environmental toxins. PLoS One. 2013. Vol. 8(11). P. e78418. doi: 10.1371/journal.pone.0078418.

12. Boika A.V., Hladkova Z.A., Kuznetcova T.E., Ponomarev V.V. Modeling of parkinsonism syndrome in rats with the introduction of lipopolysaccharide. Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta. 2018. Vol. 6(16). P. 690-696. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-6-690-696. (in Russian.)

13. Aleinikava N.Y., Boika A.V., Nizheharodava D.B., Ponomarev V.V., Vanslau M.I., Ustsiamchuk A.M., Ihnatovich T.V., Kuznetsova T.Y., Hladkova Z.A., Zafranskaya M.M. The obtaining of toxic chronic model of parkinsonism syndrome in rats. Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta. 2018. Vol. 6(17). P. 92-99. doi: 10.22263/2312-4156.2018.6.92. (in Russian.)

14. Butowt R., Meunier N., Bryche B., von Bartheld C.S. The olfactory nerve is not a likely route to brain infection in COVID-19: a critical review of data from humans and animal models. Acta Neuropathol. 2021. Vol. 141(6). P. 809-822. doi: 10.1007/s00401-021-02314-2.

15. Pipolo C., Bulfamante A.M., Schillaci A., Banchetti J., Castellani L., Saibene A.M., Felisati G., Quadrio M. Through the back door: expiratory accumulation of SARS-Cov-2 in the olfactory mucosa as mechanism for CNS penetration. Int. J. Med. Sci. 2021. Vol. 18(10). P. 2102-2108. doi: 10.7150/ijms.56324.

16. Doty R.L. The olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: is it viable? Ann. Neurol. 2008. Vol. 63. P. 7-15. doi: 10.1002/ana.21327.

17. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. Strasbourg: European Treaty Series, 18 Mar 1986 (I-29468).

18. Chubinidze A.I. Arh. Patol. 1972. Vol. 11. P. 77-78. (in Russian.)

19. Eng H. Lo. A new penumbra: transitioning from injury into repair after stroke. Nature Medicine. 2008. Vol. 14(5). P. 497-500. doi: 10.1038/nm1735.

20. Pisanu A., Lecca D., Mulas G., Wardas J., Simbula G., Spiga S., Carta A.R. Dynamic changes in pro- and anti-inflammatory cytokines in microglia after PPAR-γ agonist neuroprotective treatment in the MPTPp mouse model of progressive Parkinson's disease. Neurobiol. Dis. 2014. Vol. 71. P. 280-91. doi: 10.1016/j.nbd.2014.08.011.

21. Boika A.V. Disease-modifying therapy of Parkinson's disease. Medicinskie Novosti. 2019. Vol. 1(292). P. 41-44. (in Russian.)

22. Imran Ullah, Raghavendra Baregundi Subbarao, Gyu Jin Rho. Human mesenchymal stem cells — current trends and future prospective. Biosci. Rep. 2015. Vol. 35(2). P. e00191. doi: 10.1042/BSR20150025.

23. Blauwendraat C., Bandrés-Ciga S., Singleton A.B. Predicting progression in patients with Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2017. Vol. 16(11). P. 860-862. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30331-9.

Received 04.06.2021
Revised 18.06.2021
Accepted 28.06.2021

Full information about authors
Ponomarev V.V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus; e-mail: professor.ponomarev@gmail.com
Boika A.V., MD, PhD, Assistant Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus; e-mail: aboika@tut.by
Bahamaz V.A., MD, Clinical Resident, Department of Neurology and Neurosurgery, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus; e-mail: dr.volha_bahamaz@mail.ru
Sialitski M.M., MD, PhD, Assistant Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus; e-mail: m_sialitski@tut.by
Aleinikava N.E., MD, Senior Teacher, Department of Neurology and Neurosurgery, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus; e-mail: aleina1974@mail.ru
Hladkova Z.A., Researcher, Laboratory of Neurophysiology, State Scientific Institution "Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus", Minsk, Belarus; e-mail: gladkova_z@mail.ru
Kuznetsova T.Y., PhD, Senior Researcher, State Scientific Institution "Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus", Minsk, Belarus; e-mail: tania_k@mail.ru

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.
Information about funding. The article contains the results of research obtained during the implementation of R & D(T)P on the task "Determining the risk of rapid progression of Parkinson's disease" of the State Program of Scientific Research for 2016–2020 "Fundamental and applied sciences — medicine" (work plan for 2019–2020), state registration number 20190441. Registration date: 04.04.2019.
Author's contribution: Ponomarev V.V. — concept and design of the study, text editing; Boika A.V., Aleinikava N.E., Sialitski M.M. — collection and processing of materials; Boika A.V., Bahamaz V.A. — analysis of the obtained data, writing the text; Sialitski M.M. — critical remarks; Hladkova Z.A. — obtaining a neuroinflammatory model of parkinsonial syndrome; Kuznetsova T.Y. — morphological studies.

Пономарьов В.В.[1], Бойко А.В.[1], Гладкова Ж.А.[2], Кузнєцова Т.В.[2], Селіцький М.М.[1], Алейнікова Н.Е.[1], Богомаз О.А.[1]
[1]Білоруська медична академія післядипломної освіти, м. Мінськ, Республіка Білорусь
[2]Державна наукова установа «Інститут фізіології Національної академії наук Білорусі», м. Мінськ, Республіка Білорусь

Нейрозапальна пенумбра при хворобі Паркінсона

Резюме. На сьогодні етіологія і патогенез хвороби Паркінсона (ХП) до кінця не вивчені. У цій публікації ми наводимо критичний огляд доступних міжнародних даних щодо участі процесів запалення в етіопатогенезі захворювання в контексті результатів власних досліджень. Дані, отримані нами при моделюванні синдрому паркінсонізму нейрозапального генезу (використовувався ендотоксин ліпополісахарид) у лабораторних щурів (основна група, n = 21; контрольна група, n = 7), свідчать про те, що інтраназальне введення ліпополісахариду в усіх трьох досліджуваних дозах (1, 10 та 100 мкг/кг/мл) через сім діб після завершення експерименту (21 введення) викликає однакові помірні морфологічні дегенеративні і запальні зміни гістоструктури чорної субстанції головного мозку, що поширюються і на ділянку стріатума ($p > 0.05$). Цей факт найкраще може бути пояснений принципом «все або нічого». Стадійний, послідовний перехід первинних оборотних (нейрозапальних) патоморфологічних змін у вторинні необоротні (нейродегенеративні) при ХП, а також вторинна активація мікроглії при дегенерації нейронів дозволяють нам запропонувати термін «нейрозапальна пенумбра», що найкращим чином сприятиме розумінню патогенезу захворювання і розробці методів терапії, які змінюють перебіг ХП. Наші власні дані щодо застосування мезенхімальних мультипотентних стромальних клітин у щурів із синдромом паркінсонізму нейротоксичного (використовувався ротенон) генезу (n = 10) і в осіб із ХП (n = 10) демонструють зменшення моторних порушень, загальне поліпшення стану пацієнтів і вплив на лабораторні показники порівняно з контрольними групами. Ранній позитивний ефект, що спостерігався вже в перший тиждень після введення мезенхімальних мультипотентних стромальних клітин, ми пов'язуємо з їх паракринним впливом, у тому числі на нейрозапальну пенумбру.

Ключові слова: хвороба Паркінсона; пенумбра; мультипотентні стромальні клітини; огляд

INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Laura A. Benjamin[a, b, d, u], Ross W. Paterson[a, c, e, f], Rachel Moll[g, h], Charis Pericleous[i], Rachel Brown[a, c, j], Puja R. Mehta[a, c], DilanAthauda[a, c], Oliver J. Ziff[a, c, k], Judith Heaney[l, m], Anna M. Checkley[n], Catherine F. Houlihan[j, l, m], Michael Chou[c, o], Amanda J. Heslegrave[a, c, f], Arvind Chandratheva[a, u], Benedict D. Michael[d, p, q], Kaj Blennow[r], Vinojini Vivekanandam[a, c], Alexander Foulkes[a], Catherine J. Mummery[a, c, f], Michael P. Lunn[c, o], Stephen Keddie[c, o], Moira J. Spyer[l, m, t], Tom Mckinnon[s], Melanie Hart[c, o], Francesco Carletti[a], Hans Rolf Jäger[a, u], Hadi Manji[a], Michael S. Zandi[a, c], David J. Werring[a, u], Eleni Nastouli[k, l, m, t], Robert Simister[a, u], Tom Solomon[d, p, q], Henrik Zetterberg[c, f, r], Jonathan M. Schott[a, c, f], Hannah Cohen[g, h], Maria Efthymiou[g, h];
The UCLH Queen Square COVID-19 Biomarker Study group

Antiphospholipid antibodies and neurological manifestations in acute COVID-19: a single-centre cross-sectional study

Abstract. ***Background.*** *A high prevalence of antiphospholipid antibodies has been reported in case series of patients with neurological manifestations and COVID-19; however, the pathogenicity of antiphospholipid antibodies in COVID-19 neurology remains unclear.* ***Methods.*** *This single-centre cross-sectional study included 106 adult patients: 30 hospitalised COVID-neurological cases, 47 non-neurological COVID-hospitalised controls, and 29 COVID-non-hospitalised controls, recruited between March and July 2020. We evaluated nine antiphospholipid antibodies: anticardiolipin antibodies [aCL] IgA, IgM, IgG; anti-beta-2glycoprotein-1 [aβ_2GPI] IgA, IgM, IgG; anti-phosphatidylserine/prothrombin [aPS/PT] IgM, IgG; and anti-domain I β_2GPI (aD1β_2GPI) IgG.* ***Findings.*** *There was a high prevalence of antiphospholipid antibodies in the COVID-neurological (73.3 %) and non-neurological COVID-hospitalised controls (76.6 %) in contrast to the COVID-non-hospitalised controls (48.2 %). aPS/PT IgG titres were significantly higher in the COVID-neurological group compared to both control groups ($p < 0.001$). Moderate-high titre of aPS/PT IgG was found in 2 out of 3 (67 %) patients with acute disseminated encephalomyelitis [ADEM]. aPS/PT IgG titres negatively correlated with oxygen requirement (FiO_2 $R = -0.15$, $p = 0.040$) and was associated with venous thromboembolism ($p = 0.043$). In contrast, aCL IgA ($p < 0.001$) and IgG ($p < 0.001$) was associated with non-neurological COVID-hospitalised controls compared to the other groups and correlated positively with d-dimer and creatinine but negatively with FiO_2.* ***Interpretation.*** *Our findings show that aPS/PT IgG is associated with COVID-19-associated ADEM. In contrast, aCL IgA and IgG are seen much more frequently in non-neurological hospitalised patients with COVID-19. Characterisation of antiphospholipid antibody persistence and potential longitudinal clinical impact are required to guide appropriate management.*

[a]National Hospital for Neurology and Neurosurgery, University College London Hospitals NHS Foundation Trust, Queen Square, London WC1N 3BG, UK
[b]Laboratory of Molecular and Cell Biology, UCL, Gower St, Kings Cross, London WC1E 6BT, UK
[c]UCL Queen Square Institute of Neurology, London, UK
[d]Brain Infections Group, University of Liverpool, Liverpool, Merseyside, UK
[e]Darent Valley Hospital, Dartford, Kent, UK
[f]UK Dementia Research Institute, London, UK
[g]Haemostasis Research Unit, Department of Haematology, UCL, UK
[h]Department of Haematology, University College London Hospitals, UK
[i]Imperial College London, National Heart and Lung Institute, UK
[j]Department of Infection and Immunity, University College London, UK
[k]Francis Crick Institute, London, UK
[l]Department of Clinical Virology, University College London Hospitals NHS Foundation Trust, UK
[m]Advanced Pathogens Diagnostic Unit, University College London Hospitals NHS Foundation Trust, UK
[n]Hospital of Tropical Medicine, University College London Hospitals, UK
[o]Neuroimmunology and CSF Laboratory, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, UK
[p]Veterinary and Ecological Sciences, National Institute for Health Research Health Protection Research Unit in Emerging and Zoonotic Infections, Institute of Infection, University of Liverpool, UK
[q]Walton Centre NHS Foundation Trust, Liverpool, UK
[r]Department of Psychiatry and Neurochemistry, Institute of Neuroscience and Physiology, the Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg, M lndal, Sweden
[s]Department of Immunology and Inflammation, Imperial College London, UK
[t]Institute of Child Health, UCL, UK
[u]Stroke Research Centre, UCL Queen Square Institute of Neurology, London, UK

Evidence before this study. We searched PubMed for articles published up to April 23rd, 2021, using the keywords "coronavirus", "COVID-19" and "antiphospholipid antibodies", "anticardiolipin", "beta-2 glycoprotein-I "phosphatidylserine/prothrombin" and "neurological manifestations", with no language restriction. The review indicated that neurological manifestations were an important complication of COVID-19. A limited number of case series showed elevated antiphospholipid antibodies amongst patients with neurological complications in COVID-19, but no study has determined any pathogenic associations. ***Added value of this study.*** Using nine antiphospholipid antibodies, we showed that anti-phosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT) IgG was associated with COVID-associated neurological manifestations, specifically acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). This antiphospholipid antibody was related to venous thromboembolism, and severity of respiratory disease in the absence of systemic inflammation, suggestive of respiratory microvascular thrombosis. In contrast, anticardiolipin antibodies IgA and IgG were associated with non-neurological COVID-hospitalised controls, and correlated with hypercoagulability, respiratory and renal disease. Antiphospholipid antibodies are ubiquitous in COVID-19 and might have specific pathological roles in COVID-19 and neurological manifestations of COVID-19. ***Implications of all the available evidence.*** Our study provides the first biochemical evidence that implicates antiphospholipid antibodies in the neurological manifestations of COVID-19. Our preliminary findings show that aPS/PT IgG might be an important feature in COVID-19-associated ADEM, mediated by non-thrombotic mechanisms in the brain, but thrombotic mechanisms systemically. Characterisation of whether these antiphospholipid antibodies are persistent and their potential longitudinal clinical impact are required, in order to guide appropriate management.

1. Introduction

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), causing COVID-19 is not just a viral pulmonary infection with life-threatening respiratory complications but a multiple-organ disorder accompanied by hypercoagulability [1]. Thromboembolic events involving arterial, venous and micro-circulation are commonly reported [2, 3]. While sepsis-induced hypercoagulability is a recognised complication of severe respiratory infections, most patients with COVID-19 maintain normal concentrations of coagulation factors, with normal prothrombin time, and other coagulation screening tests, and platelet counts, suggesting that COVID-19 induces a unique prothrombotic state [4].

Antiphospholipid syndrome (APS) is an acquired autoimmune disorder with the potential for life-threatening complications [5]. Antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant [LA], IgG and/or IgM anti-beta-2 glycoprotein-1 [aβ_2GP1] and anticardiolipin antibodies [aCL]) that persist for more than 12-weeks, are well-recognised causes of venous, arterial, microvascular thrombosis and/or pregnancy morbidity; cardinal features of APS [5]. These antiphospholipid antibodies, including those in criteria sets (LA, aCL and aβ_2GPI) as well as non-criteria sets (antibodies to Domain 1 of β_2GPI ([aβ_2GPI-D1] and phosphatidylserine/ prothrombin antibodies [aPS/PT]), can activate the endothelium, platelets and neutrophils, thereby shifting the blood-endothelium interface to a prothrombotic state [6]. Initial reports have demonstrated an increased frequency of antiphospholipid antibodies in COVID-19 patients and evidence of thrombosis *in vivo* [7]. However, the interpretation of these results remains unsubstantiated as transient antiphospholipid antibodies can also occur during viral infections [8].

The central nervous system is a major target of antiphospholipid antibodies [9]. Although thrombotic damage explains many of the neurological manifestations of APS, direct immune-mediated processes may also be involved [9]. The reason why patients develop different antiphospholipid antibody associated neurological symptoms is currently unknown. Possible explanations may relate to autoantibody classes or epitope targets. Neurological manifestations were reported in 36.4 % of hospitalised COVID-19 patients in one study [10]. A limited number of case series have shown prevalent antiphospholipid antibodies in acute COVID-19 associated stroke [11–14]. However, these findings are only observational, and therefore, do not exclude the possibility that these prevalent antiphospholipid antibodies are incidental.

Catastrophic APS (CAPS) is a rare and severe form of APS, and associated with a high mortality rate [15]. The diagnostic criteria for CAPS include multiple organ failure developing over a short period, histopathological evidence of multiple small vessel occlusions and high titres of antiphospholipid antibodies [15]. In a CAPS registry, 56 % of the reported cases developed neurological manifestations [16], suggesting that this maybe a common complication of APS.

The extent to which antiphospholipid antibodies contribute to thrombotic or immune-mediated neurological manifestations in COVID-19 is unclear. This study aimed to estimate the burden and determine the associations and clinical correlations of antiphospholipid antibodies in COVID-19 populations, with and without neurological manifestations.

2. Methods

2.1. Study design and participants

We carried out a cross-sectional study of adult patients over 18 years of age who presented to University College London Hospital between March and June 2020 and met the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) definition of COVID-19 [17]. Participants with new neurological signs or symptoms according to standardised definitions within 40 days of respiratory

or systemic COVID-19 symptoms were defined as having a COVID-neurological illness [18]. Participants meeting the ECDC definition of COVID-19 but without neurological signs/symptoms or history of significant neurological disease were defined as COVID-hospitalised controls; they were hospitalised during the same period as the neurological cases. Participants with positive SARS-CoV-2 PCR who did not require hospital admission and had serology samples collected contemporaneously in a previously described study, represented COVID-non-hospitalised controls [19].

We further classified COVID-neurological cases as (1) "central": encephalitis; encephalopathy; acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) or stroke and other (including intracranial hypertension and a central pain syndrome); (2) "peripheral": Guillain-Barre syndrome (GBS) or (3) other according to clinical consensus criteria as previously described [12].

Clinical data were extracted from electronic records (EPIC, Madison, WI, USA). Patient characteristics, including age, sex, ethnicity, major co-morbidities, laboratory studies, and treatments were recorded, as described previously [12]. Clinical outcomes, including venous thromboembolism outside the central nervous system, ITU admission and 28-day mortality, were determined based on the review of electronic notes in January 2021. Additional blood was collected alongside samples collected as part of standard clinical care with written informed consent. Consent was obtained according to the Declaration of Helsinki. The Queen Square ethics committee approved this study (12-LO-1540).

2.2. Procedure

We evaluated nine different antiphospholipid antibodies following the national and international guidelines [5, 20, 21] using Quanta Lite aCL IgG, aCL IgM, aCL IgA, aβ_2GPI IgG, aβ_2GPI IgM, aβ_2GPI IgA, aPS/PT IgG, and aPS/PT IgM kits (Inova Diagnostics Inc.), according to the manufacturer's instructions [22]. Positivity for aCL was defined as greater than the 99th centile (> 20 GPLU or MPLU), for a β_2GPI as greater than the 99th centile (> 20 SGu or SMu) and for aPS/PT as greater than the 99th centile (> 30 IgG or IgM units).

Antibodies against domain I β_2GPI (aD1β_2GPI) IgG were established as previously reported [23]. Purified aD1β2GPI isolated from a patient's serum with APS was used as the calibrator, serially diluted to obtain a standard curve and arbitrary activity units assigned to each point. aD1β_2GPI activity was defined as DI units (GDIU) and calculated as per aCL and ab2GPI assays. aD1β_2GPI positivity was defined as > 99th percentile of the mean activity of 200 healthy individuals [23]. The cut-off that defined a moderate or high titre for aD1β_2GPI was 10GDIU [moderate titre] and 20GDIU [high titre].

We also arbitrarily defined moderate titre as > 40 units/ml, high titre as > 80 units/ml for all antiphospholipid antibodies. Testing for lupus anticoagulant was not performed due to a lack of citrated plasma samples. The criteria set of antiphospholipid antibodies that contribute to the definition of APS included aβ_2GPI [IgM and IgG] and aCL [IgM and IgG].

2.3. Statistical analysis

Continuous variables were summarised using means and medians and compared using Student's independent-samples t-test or Mann-Whitney U test as appropriate. Assumption of normality was verified for the appropriate reporting of means. Furthermore, distributions were verified to be similar, for the assumptions of the Mann-Whitney U test to hold. Categorical data were presented as percentages and compared using a chi-squared test. Pearson's product-moment correlation analysed linear correlations between antiphospholipid antibodies and other markers. The strength and direction of relationships were measured using simple linear regression, examining residuals to ensure fulfilment of linear regression assumptions. All statistical analyses and graphs were generated using Stata 14 (College Station, TX, USA) and Prism 8.3.1 (GraphPad, La Jolla, California, USA); $p < 0.05$ was considered significant. We report medians and interquartile range (IQR).

2.4. Role of the funding source

The funder of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. LAB, RP, and ME had full access to all data and the final responsibility to submit for publication.

3. Results

3.1. Participants

One hundred and six adult participants (30 COVID-neurological cases, 47 non-neurological COVID-hospitalised controls, 29 COVID-non-hospitalised controls) were included in this cross-sectional study. The median (IQR) age was 55-years (43, 62), of whom 39 (37 %) were female. Demographic and clinical characteristics are presented in Table 1. The COVID-non-hospitalised controls had only demographic and no detailed illness data. They were presumed to be healthy with mild COVID-19 illness, and therefore, did not necessitate hospital admission. Amongst all clinical characteristics of hospitalised individuals, only World Health Organisation (WHO) COVID-19 severity classification, low molecular weight heparin (LMWH) treatment status, ITU admission, and 28-day mortality differed significantly between the COVID-hospitalised controls and COVID-neurological cases. The COVID-hospitalised controls compared with the COVID-neurological group had a more (WHO) severe illness (87 % versus 32 %; $p < 0.001$), were more likely to be on treatment dose LMWH (35 % versus 4 %; $p = 0.003$), admitted to ITU (83 % versus 24 %; $p = < 0.001$) and die by 28-days (26 % versus 7 %; $p = 0.042$). When comparing the COVID-non-hospitalised with the hospitalised group, the non-hospitalised controls were younger (median 43-years [38, 52] < 0.001), less frequently male (< 0.05) and more likely to be white in ethnicity (< 0.05) (Table 1).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with and without COVID neurological disease

	COVID-neurological (n = 30)	COVID hospitalised (n = 47)	p	COVID non-hospitalised (n = 29)	p
Median Age (IQR), years	58 (47, 65)	57 (48, 65)	NS	43 (38, 52)	< 0.001
Male Sex	17 (59)	36 (77)	NS	13 (45)	< 0.05
Non-white ethnicity	13 (46)	32 (68)	NS	12 (41)	< 0.05
ECDC COVID-19 classification: Laboratory	21 (70)	36 (77)	NS	–	
Probable	8 (26)	8 (17)			
Possible	1 (3)	3 (6)			
WHO COVID-19 severity classification: Mild/moderate	19 (68)	6 (13)	< 0.001	NA	
Severe					
Comorbidities	9 (32)	41 (87)			
Hypertension	5 (17)	15 (32)	NS	NA	
Diabetes	5 (17)	11 (23)	NS	NA	
Hypercholesterolaemia	6 (21)	6 (13)	NS	NA	
Malignancy	5 (18)	6 (13)	NS	NA	
Ischaemic heart disease	1 (3)	4 (9)	NS	NA	
Median Body Mass Index	25 (23, 30)	25 (23, 30)	NS	NA	
Antithrombotic treatment*					
LMWH					
— No treatment	14 (52)	10 (22)	< 0.01	NA	
— Prophylactic	12 (44)	20 (43)			
— Therapeutic	1 (4)	16 (35)			
NOAC	2 (7)	4 (9)	NS	NA	
Antiplatelet					
Outcome	6 (21)	7 (17)	NS	NA	
Venous Thromboembolism	3 (13)	9 (19)	NS	NA	
28-day mortality	2 (7)	12 (26)	< 0.05	NA	
ITU admission	7 (24)	38 (83)	< 0.001	NA	
Median length of hospital admission					
Neurological Diagnoses	19 (5, 65)	32 (21, 57)	NS		
Encephalopathy	9 (30)	NA		NA	
Encephalitis	3 (10)				
ADEM	3 (10)				
Stroke	5 (17)				
GBS	8 (27)				
Other	2 (6)				

Notes: * — one hospitalised COVID patient was on warfarin (INR 1.7); NOAC — Non-vitamin K oral anticoagulants (Apixaban); no patients were on prior anticoagulation; LMWH — Low molecular weight heparin; figures in parentheses (represent percentage (%); NA — no available; NS — not significant.

3.2. High prevalence of antiphospholipid antibodies in hospitalised COVID-19 patients

Seventy-two of the 106 patients (67.9 %) tested positive for at least one type of antiphospholipid antibodies (Table 2).

In the COVID-neurological cohort, 22 (73.3 %) were positive for at least one antiphospholipid antibody; 10 (33 %) for at least two antiphospholipid antibodies and 7 (23.3 %) for three or more. ACL IgM exhibited the highest prevalence (56.7 %) followed by aβ_2GPI IgA (26.7 %), aPS/PT IgG and IgM and then aD1β_2GPI IgG (10 %). One neurological patient had an unexpectedly high level of aD1β_2GPI IgG (> 1000 units/ml) and this case is described in Supplement Table 1. Notably, aPS/PT IgG antiphospholipid antibody had moderate-high titre levels only in the COVID-neurological group (Table 3). Overall, a total of 16 (53.3 %) were positive for at least one antiphospholipid antibody used in the APS criteria (aβ_2GPI and aCL IgG and IgM) and 9 (30 %) for two (Table 2). Furthermore, 11 (36.6 %) COVID-neurological patients exhibited moderate (> 40 units) and 6 (20 %) had high (> 80 units) titres.

Table 2. Prevalence of antiphospholipid antibodies across the COVID-neurological, hospitalised and non-hospitalised groups

n (%) (median, range)	COVID neurological (n = 30)	Hospitalised COVID (n = 47)	Non-hospitalised COVID (n = 29)
aβ_2GPI IgG	4 (13.3 %)	2 (4.3 %)	1 (3.5 %)
	(3.5, 1.9–34.2)	(3.2, 2.2–91.2)	(1.8, 1.1–8.3)
aβ_2GPI IgM	2 (6.7 %)	8(17.0 %)	0 (0 %)
	(4.2,1.8–26.1)	(5.0,1.3–69.0)	(3.2,1.0–129.2)
aβ_2GPI IgA	8 (26.7 %)	12(25.5 %)	1 (3.5 %)
	(7.1,1.7–87.3)	(8.6,3.2–150)	(4.1,1.0–32.6)
aCL IgG	1 (3.3 %)	10(21.3 %)	3(10.3 %)
	(8.7, 2.7–21.1)	(12.3, 4.5–79.0)	(8.5, 2.8–39.0)
aCL IgM	17 (56.7 %)	24 (51.1 %)	7 (24.1 %)
	(21.3, 8.7–100.4)	(23.8, 8.9–184.6)	(16.0, 7.7–52.7)
aCL IgA	1 (3.3 %)	10 (21.3 %)	1 (3.5 %)
	(5.4, 0.6–49.8)	(10.8, 2.4–79.0)	(6.6, 0.6–49.8)
aPS/PT IgG	3 (10 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	(11.8, 5.6–123.4)	(8.4, 3.8–26.7)	(6.9, 4.7–27.4)
aPS/PT IgM	3 (10 %)	5 (10.6 %)	6 (20.7 %)
	(12.7, 2.5–84.1)	(9.6, 2.2–80.1)	(21.0, 6.5–67.0)
aD1β_2GPI IgG	3 (10 %)	7 (14.9 %)	0 (0 %)
	(7.5, 5.2–1000)	(6.6, 4.7–54.3)	(5.2, 4.7–9.5)
Any positive aPL	22 (73.3 %)	36 (76.6 %)	14 (48.2 %)
Positive for at least 2 aPL	10 (33.3 %)	22 (46.8 %)	4 (13.8 %)
Positive for at least ≥ 3 aPL	7 (23.3 %)	13 (27.7 %)	0 (0 %)
Positive for one criteria aPL	16 (53.3 %)	16 (34.0 %)	9 (31.0 %)
Positive for two criteria aPL	9 (30 %)	9 (19.1 %)	0 (0 %)

Notes: aPL — antiphospholipid antibodies; aCL — anticardiolipin antibodies; aβ_2GPI — anti-β_2 glycoprotein I antibodies; aPS/PT — antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies; aD1β_2GPI IgG — anti-Domain I Bβ_2 glycoprotein I antibody; cut off values for antiphospholipid antibodies are based on the manufactures cut-off, and for Domain 110 units/ml; criteria antiphospholipid antibody includes aCL IgM and IgG and aβ_2GPI IgM and IgG; missing data COVID-neuro n = 3, COVID-hospitalised n = 0, COVID non-hospitalised n = 0.

Similarly, antiphospholipid antibodies were also common in the non-neurological COVID-hospitalised controls. Thirty six (76.6 %) were positive for at least one antiphospholipid antibody, 22 (46.8 %) positive for at least two antiphospholipid antibodies and 13 (27.7 %) for three or more. The most prevalent antiphospholipid antibodies were aCL IgM (51.1 %) and aβ_2GPI IgA (25.5 %). These were followed by aCL IgG and IgA (21.3 %), aβ_2GPI IgM (17 %), aD1β_2GPI IgG (14.9 %) and aPS/PT IgM (10.6 %). Out of the 47 COVID-hospitalised controls, 16 (34.0 %) were positive for at least one antiphospholipid antibody in the APS criteria and 9 (19.1 %) for two. A total of 25 (53.2 %) patients had moderate and 9 (19.1 %) had high titres.

In contrast, the prevalence of antiphospholipid antibodies in the COVID-non-hospitalised participants was considerably lower; only 14 (24.1 %) were positive for aCL IgM. aPS/PT IgM (20.7 %) occurred more frequently in this group compared to the others. Only 14 (48.2 %) of the patients were positive for at least one antiphospholipid antibody, and 4 (13.8 %) were positive for two antiphospholipid antibodies and none were triple positive. Only 9 (31.0 %) patients were positive for at least one antiphospholipid antibody from the APS criteria and none for two. Out of the 29 COVID-non-hospitalised patients only 7 (24.1 %) had moderate titres and no patients had high titres.

3.3. A distinct antiphospholipid antibody profile characterises COVID-neurological patients compared to COVID-hospitalised and non-hospitalised controls

To understand the relationship between antiphospholipid antibodies, COVID-neurological patients, non-neurological COVID-hospitalised and non-hospitalised controls, we investigated whether there were any associations between antiphospholipid antibody titres and the different groups. We found that COVID-neurological and COVID-hospitalised patients had significantly higher levels of aB2GPI IgA and IgG, aCL IgM, and aβ_2GPI-D1 IgG compared to the COVID-non-hospitalised group ($p < 0.01$ in all cases, Fig. 1 and Supplement Table 2). Of these antiphospholipid antibodies, we found that the median aCL IgM met the moderate-high cut-off in both hospitalised groups.

Despite COVID-hospitalised control patients exhibiting a more severe COVID-19 illness (Table 1), there were no significant differences in titres between aβ_2GP1 IgA ($p = 0.152$) and IgG ($p = 0.338$), aCL IgM ($p = 0.761$) and aD1β_2GPI IgG ($p = 0.270$) compared with the COVID-neurological group (Fig. 1). However, aCL IgA ($p = 0.001$) and IgG ($p = 0.020$) titres were associated with COVID-hospitalised control group.

In contrast, in the COVID-neurological group aPS/PT IgG was significantly higher than both control groups ($p < 0.01$ in all cases, Fig. 1 and Supplement Table 2), indicating a degree of specificity for neurological disease. We explored the neurological subtype associated with elevated aPS/PT IgG; two cases out of three were above the moderate-high titre threshold, both with a diagnosis of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM); case 218 is an example with accompanying histopathology (Fig. 2).

Interestingly, aPS/PT IgM was associated with COVID-non-hospi-talised controls compared to the other groups ($p < 0.01$), and aβ_2GPI IgM was non-discriminatory across all groups.

3.4. Antiphospholipid antibodies correlate with COVID-19 disease severity markers and outcome

To consolidate our findings and gain further insight into the relationship between antiphospholipid antibodies and the COVID-neurological group, we combined

Table 3. Proportion of neurological patients with moderate-high antiphospholipid antibody titre in COVID-19

	Encephalopathy, n = 9 (%)	Encephalitis, n = 3 (%)	ADEM, n = 3 (%)	Stroke, n = 5 (%)	GBS, n = 8 (%)	Other, n = 2 (%)
aβ_2GPI IgG	2 (22)	1 (33)	0	0	0	1 (50)
aβ_2GPI IgA	4 (44)	1 (33)	0	1 (20)	2 (25)	0
aCL IgM	6 (67)	1 (33)	1 (33)	3 (80)	4 (50)	1 (50)
aPS/PT IgG	0	0	2 (67)	0	0	0
aD1β_2GPI IgG	1 (11)	0	0	0	0	0

Notes: anti-beta-2 glycoprotein-1 [aβ_2GP1], anticardiolipin antibodies [aCL], anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies (aPS/PT), anti-domain 1 of β_2GPI (aDIβ_2GPI). Acute disseminated encephalomyelitis [ADEM], Gllian Barre Syndrome (GBS). "Other" included intracranial hypertension and a central pain syndrome. Antiphospholipid antibody overlap occurred in the following cases; encephalopathy — one case had triple antibody positivity [aCL IgM/aβ_2GPI IgG/aβ_2GPI IgA), 2 cases had double antibody positivity; aCL IgM/aβ_2GPI IgA and aβ_2GPI IgG/aβ_2GPI IgA. Encephalitis — one case had triple antibody positivity; aCL IgM/aβ_2GPI IgG/aβ_2GPI IgA. ADEM — one case had double antibody positivity; aCL IgM/aPS/PT IgG. Stroke — one case had double antibody positivity; aCL IgM/aβ_2GPI IgA. GBS — one case had double antibody positivity; aCL IgM/aβ_2GPI IgA. Other — one case had double antibody positivity; aCL IgM/aβ_2GPI IgG. Missing data encephalopathy n = 1, encephalitis n = 1 and other n = 1.

all hospitalised groups to assess the potential correlation between antiphospholipid antibodies and clinical and laboratory markers of COVID-19 disease severity and outcome.

We found aPS/PT IgG titre correlated with FiO_2 ($R = -0.15$, $p = 0.040$) but not with CRP ($R = -0.02$, $p = 0.549$) or D-dimer ($R = 0.11$, $p = 0.649$) (Table 4). In contrast, aCL IgG and IgA correlated with creatinine (aCL IgG, $R = 0.32$, $p = 0.016$; aCL IgA, $R = 0.33$, $p = 0.005$), FiO_2 and D-dimer (aCL IgG only; $R = 0.25$, $p = 0.011$). Additionally, FiO_2 was negatively correlated with aCL IgM ($R = -0.25$, $p = 0.011$), aβ_2GP1 IgM ($R = -0.14$, $p = 0.040$) and aD1β_2GPI ($R = -0.31$, $p = 0.041$). Of these antiphospholipid antibodies, aCL IgM and aD1β_2GPI IgG titres were significantly increased in both the COVID-neurological and hospitalised groups than the COVID-non-hospitalised controls (Supplement Table 2).

The association between antiphospholipid antibodies and outcome measures (28-day mortality, ITU admission, venous thromboembolism, and ischaemic arterial stroke) was also assessed. Of all the antiphospholipid antibodies, raised aPS/PT IgG titre was associated with venous thromboembolism ($p = 0.043$), and raised aCL IgA titre was associated with ITU admission ($p = 0.021$) (Supplement Table 3). Increased aCL IgA ($p = 0.020$) and β_2GP1 IgA ($p = 0.046$) was associated with not having an ischaemic stroke.

4. Discussion

We report the first study to examine the prevalence and pattern of antiphospholipid antibodies and associations with the neurological manifestations of COVID-19 in comparison to hospitalised and non-hospitalised COVID-19 controls. We examined nine different antiphospholipid antibodies and showed high prevalence of antiphospholipid antibody in both the COVID-neurological and COVID-hospitalised controls as compared with the COVID-non-hospitalised controls. Importantly, we made the novel observation that raised aPS/PT IgG was associated with COVID-neurological manifestation, specifically ADEM. This antiphospholipid antibody was also related to venous thromboembolism, and respiratory disease (declining oxygen requirement) in the absence of systemic inflammation (CRP). In contrast, antibodies that distinguished COVID-hospitalised controls, including aCL IgA and IgG, were associated with hypercoagulability (elevated D-dimer), respiratory and renal disease (increasing creatinine), thereby exhibiting features of the thrombo-inflammatory complications seen in COVID-19 [1, 24]. Together, these results provide evidence that antiphospholipid antibodies are ubiquitous and might have a pathological role in COVID-19 and neurological manifestations of COVID-19.

Antiphospholipid antibodies are a heterogeneous group of antibodies that are important in the pathogenesis of antiphospholipid syndrome, targeting various phospholipid-binding plasma proteins such as β_2GPI and prothrombin that bind phospholipids such as cardiolipin [5]. Their association with infections, especially viral infections, is recognised [8]. While the detection of antiphospholipid antibodies in viral infection is usually incidental, some viruses, such as hepatitis C, generate antiphospholipid antibody that is associated with thrombosis [8]. The generation of antiphospholipid antibodies in SARS-CoV-2 could be explained by molecular mimicry and neoepitope formation of the phospholipid-like epitope, via the S protein on the viral cell wall, inducing the generation of antiphospholipid antibodies [25]. Antibodies generated against these phospholipid-like proteins of SARS-CoV-2 could trigger an immunogenic response if those proteins are shared with native tissues. Notably, the generation of IgG aPS/PT cross-reacting with myelin-related protein, specifically phosphatidylserine, which is abundantly found in myelin, could potentially give rise to ADEM [9, 26]. The histopathology of one of these ADEM cases demonstrated myelin-dependant pathobiology in the absence of cerebral thrombosis. In contrast, the correlation with declining oxygen requirement, trend with increasing hypercoagulability (increasing D-dimer) in the absence of systemic inflammation (CRP), is likely attributable to respiratory microvascular thrombosis [27]. The CT chest imaging of our ADEM case showed the characteristic bilateral ground-glass appearances recognised in COVID-19 [27]. Furthermore, the association with venous thromboembolism raises the possibility of co-existing thrombotic complications. Importantly, the risk of aPS/PT IgG persisting and developing antiphospholipid syndrome remains [9]. Longitudinal studies are needed, especially to ascertain clinical impact, in order to guide appropriate management.

Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) involves derangements of both inflammatory and thrombotic pathways and affects multiple organs in the body simultaneously [15]. In the CAPS registry, the most frequently affected organs were the kidneys (73 %), and the lungs (60 %), and the presence of aCL IgG antibody (81 %) was common [28]. In our non-neurological COVID-hospitalised controls, we not only showed a modestly high rate of aCL IgG (21 %) but also, an association with multiple organ disease (respiratory, renal), and hypercoagulability (raised D-dimer). While these abnormally correlated biomarkers may point to possible CAPS in the COVID-hospitalised controls, we had less evidence for this in the COVID-neurological group, who, in general, had a less severe systemic COVID-19 illness.

Moderate-high titre thresholds for antiphospholipid antibodies were similar in both the COVID-neurological group (36.6 % and 20 %, respectively) and COVID-hospitalised controls (53% and 19.1 %, respectively) compared to the COVID non-hospitalised controls, where only 24.1 % had moderate titres. Furthermore, the COVID-neurological group had similar antibody titres to hospitalised controls for aβ_2GPI IgA and IgG, aCL IgM, and aB2GPI-D1 IgG. IgM aCL was noteworthy, given its high prevalence of moderate-high titre thresholds. Moreover, its correlation with hypercoagulability and respiratory disease inferred a pathogenic potential. Importantly,

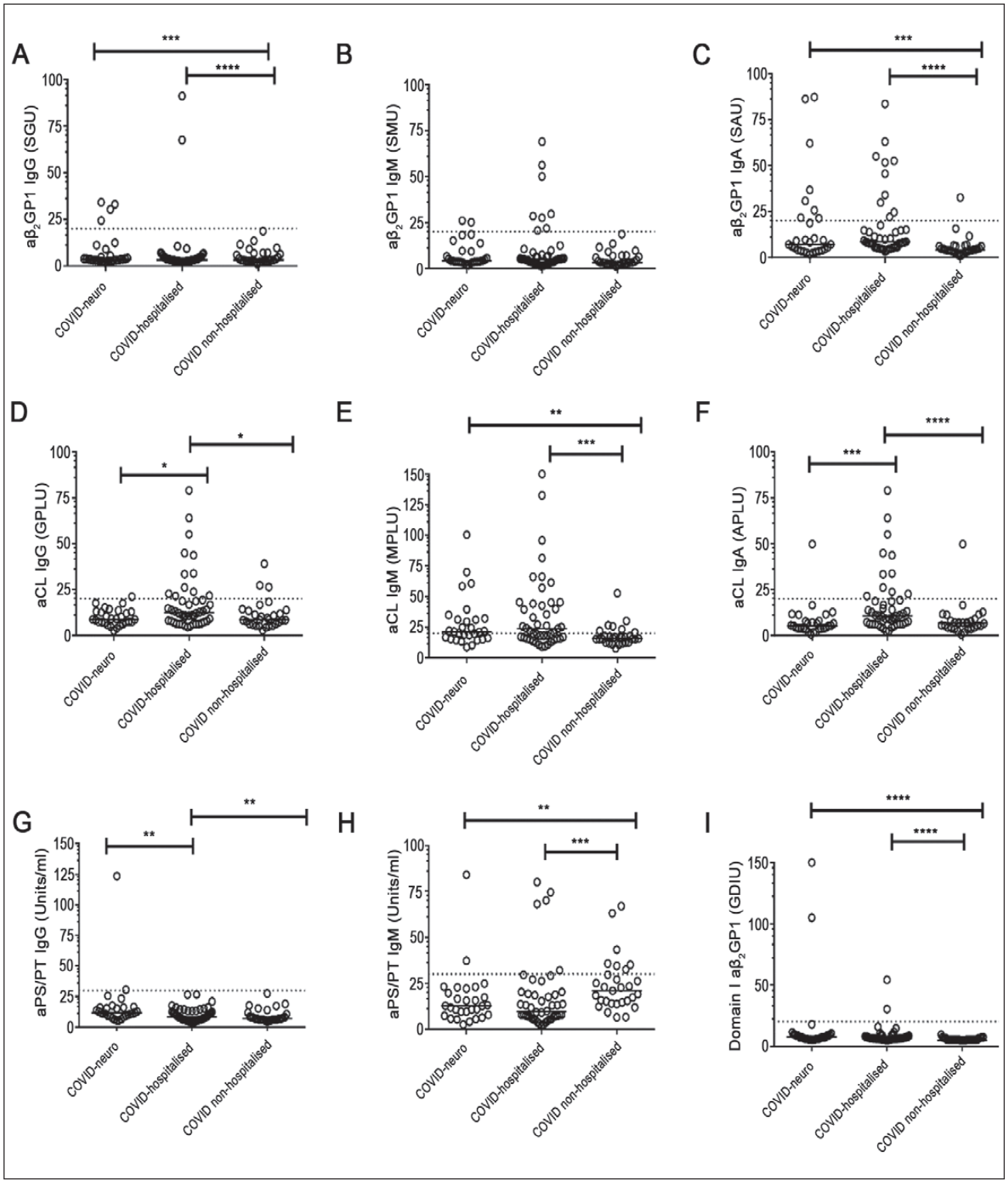


Figure 1. The association between antiphospholipid antibodies titres and COVID-neurological, hospitalised and non-hospitalised groups

Notes: serum samples were obtained from 106 adult participants. All were divided into the following groups; 29 COVID-non-hospitalised controls, 47 COVID-hospitalised controls, 30 COVID-neurological cases. The antiphospholipid antibody titre levels were measured across the groups for (A) anti-beta-2 glycoprotein-1 [aβ$_2$GP1] IgG (B) aβ$_2$GP1 IgM (C) aβ$_2$GP1 IgA (D) anticardiolipin antibodies [aCL]) IgG, (E) aCL IgM, (F) aCL IgA (G) anti-Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies (aPS/PT) IgG, (H) aPS/PT IgM, (I) anti-domain 1 of β$_2$GPI (aDIβ$_2$GPI). The horizontal broken line represents the cut-off for each antiphospholipid antibodies. * — P < 0.05, ** — P < 0.01, *** — P < 0.001, and * — P < 0.0001. P values only shown when groups are significantly different. Missing data COVID-neuro n = 3, COVID-hospitalised n = 0, COVID non-hospitalised n = 0.***

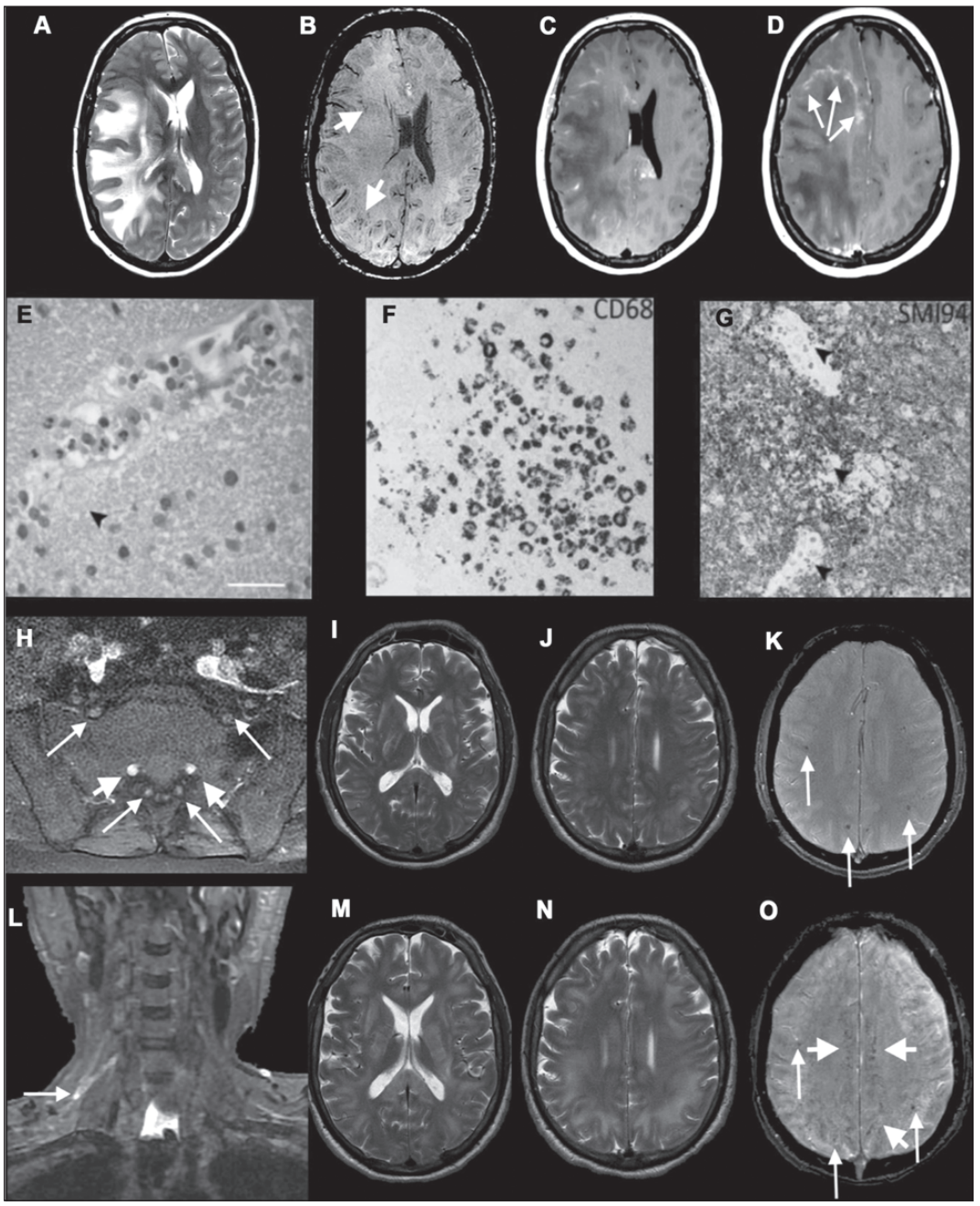


Figure 2. Axial MRI (A–D) and histopathology (E–G) from Patient 218, diagnosed with ADEM with a high aPS/PT IgG antibody titre (30.5 units/ml), and imaging (H–O) from Patient 218: axial T2-weighted (A), SWI (B), post-gadolinium (C and D) images show extensive confluent 'tumefactive' lesions involving the white matter of the right cerebral hemisphere, corpus callosum and corona radiata with mass effect, subfalcine herniation (A), clusters of prominent medullary veins (B, short arrows) and peripheral rim enhancement (D, arrows). (E) The white matter shows scattered small vessels with surrounding infiltrates of neutrophils and occasional foamy macrophages extending into the parenchyma (arrow). The endothelium is focally vacuolated but there is no evidence of vasculitis or fibrinoid vessel wall necrosis in any region. There were a few perivascular T cells in the white matter but the cortex appears normal (not shown). (F) CD68 stain confirms foci of foamy macrophages in the white matter, mainly surrounding small vessels. There was no significant microgliosis in the cortex (not shown). (G) Myelin basic protein stain (SMI94) shows areas with focal myelin debris in macrophages around vessels in the white matter (arrows) in keeping with early myelin breakdown. There is no evidence of axonal damage on neurofilament stain (not shown). Scale bars: E = 45 μm; F and G = 70 μm. (H–O) Patient 218; axial post-gadolinium fat-suppressed T1-weighted images (H) demonstrating pathologically enhancing extradural lumbosacral nerve roots (arrows). Note physiological enhancement of nerve root ganglia (short arrows). Coronal short tau inversion recovery (STIR) image (L) shows hyperintense signal abnormality of the upper trunk of the right brachial plexus (arrow). Initial axial T_2 (I and J) and T_2-weighted images (K) show multifocal confluent T_2 hyperintense lesions involving internal and external capsules, splenium of corpus callosum (I), and the juxtacortical and deep white matter J), associated with microhaemorrhages (K, arrows). Follow-up T_2-weighted images (M and N) show marked progression of the confluent T_2 hyperintense lesions, which involve a large proportion of the juxtacortical and deep white matter, corpus callosum and internal and external capsules. The follow-up SWI image (O) demonstrates not only the previously seen microhaemorrhages (arrows) but also prominent medullary veins (short arrows). CT pulmonary angiogram excluded a pulmonary embolism but showed mild patchy ground-glass changes peripherally at the lung bases bilaterally characteristic of COVID-19 (not shown) (reproduced from Paterson and Colleagues, by Permission of Oxford University Press).*

Table 4. Correlation of antiphospholipid antibodies with clinical and laboratory variables in hospitalised patients with COVID-19

	C-reactive protein		D-dimer		FiO_2		Creatinine	
	R	*P*	*R*	*P*	*R*	*p*	*R*	*P*
aCL IgA	0.26	0.087	0.20	0.129	–0.16	0.047	0.33	0.005
aCL IgM	0.23	0.110	0.33	0.010	–0.25	0.011	0.04	0.914
aCL IgG	0.12	0.534	0.25	0.011	–0.21	0.017	0.32	0.016
aβ_2GP1 IgA	0.07	0.136	0.03	0.647	–0.25	0.178	0.10	0.261
aβ_2GP1 IgM	0.00	0.856	0.11	0.649	–0.14	0.040	–0.02	0.685
aβGP1 IgG	–0.19	0.787	–0.09	0.819	0.01	0.148	0.13	0.283
aPS/PT IgM	0.06	0.919	0.05	0.829	–0.22	0.116	–0.00	0.589
aPS/PT IgG	–0.02	0.549	0.11	0.755	–0.15	0.040	0.05	0.290
aD1β_2GPI IgG	0.11	0.909	0.12	0.091	–0.31	0.041	–0.00	0.578

Notes: aPL — antiphospholipid antibodies; aCL — anticardiolipin antibodies; aβ_2GPI — anti-β_2 glycoprotein I antibodies; aPS/PT — anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies; aD1β_2GPI — anti-Domain I β_2 glycoprotein I antibody. FiO_2 defines oxygen requirement. $P < 0.05$ is defined as significant (in bold).

and consistent with other reports, we showed no association between aCL IgM and large-vessel thrombosis in the pulmonary veins, deep veins or cerebral arteries [7].

The identification of a very high aD1β_2GPI IgG (> 1000 unit/ml) titre is important. β_2GPI is a crucial plasma protein in maintaining haemostasis, pathogenic antibodies to this target can result in a prothrombotic state [29]. Moreover, all domains of β_2GPI have been described as targeted by antiphospholipid antibody, but the most clinically significant to date is antibodies to domain I [30]. The delayed presentation, in our case, is consistent with the recent description of a biphasic presentation of encephalopathy, with the delayed phase (approximately 20-days) reported as more severe [31]. The exact mechanism is unclear, and could be immune-mediated. However, the concurrent negative correlation with aD1β_2GPI and declining oxygen requirement, raises the possibility of microvascular thrombosis in the respiratory system, which could also occur in the brain [27].

Our study has several limitations. Sample sizes were constrained by the number of cases with COVID-neurological manifestations identified during the first UK COVID-19 wave when mass hospitalisations occurred. However, in the context of this novel cohort, we identified preliminary target antiphospholipid antibodies associated with hospitalised COVID-19 and neurological manifestation of COVID-19. We did not screen for pre-morbid renal impairment, although we do not think it was prevalent, it could potentially have confounded the correlation analysis with antiphospholipid antibodies. Patients were tested for DVT or PE using doppler ultrasound and CT pulmonary angiogram respectively, if symptomatic or had persistently elevated D-dimer. There remains the possibililty of missing asymptomatic thromboembolism, but we think that this would have been in the minority. We did not have access to the required volume of citrated plasma samples needed for lupus anticoagulant testing. This would have provided additional context and risk stratification for the antiphospholipid antibody profiling results. However, we speculate that levels would have been comparable to aPS/PT as previously described [32]. For hospital-based studies, access to non-hospitalised controls is challenging. Although our non-hospitalised cohort was significantly younger and healthier, it provided a useful comparator group and the opportunity to encompass the full spectrum of COVID-19 disease severity. A non-COVID control group would have been useful to explore the relevance of antiphospholipid antibodies independently associated with mild COVID-19 disease such as aPS/PT IgM. We acknowledge that our sampling was opportunistic and not defined by a disease time point. However, we found no significant difference in the timing from COVID-19 onset to blood sampling between our hospitalised groups (data not shown). Furthermore, prophylactic or treatment dose anticoagulation was used as a prevention strategy, which could have confounded our findings. Future studies should endeavour to systematically track antiphospholipid antibodies over the full course of hospitalisation and at a 12-weeks interval, with a careful recording of drugs that interact with the clotting mechanisms.

In summary, we provide the first insight into the pathobiology of antiphospholipid antibodies in the neurological manifestation of COVID-19. We identified a high prevalence of antiphospholipid antibodies in both hospitalised groups, and found that aPS/PT IgG might be an important factor in the manifestation of ADEM, mediated by non-thrombotic mechanisms in the brain and possibly associated with thrombotic complications systemically. In contrast, aCL IgA and IgG may have a pathological role in non-neurological hospitalised patients with COVID-19. Characterisation of whether these antiphospholipid antibodies are persistent and their potential longitudinal clinical impact are required to guide appropriate management.

References

1. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020. 395(10229). 1054-62.

2. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A. et al. Pulmonary postmortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. Lancet Infect. Dis. 2020. 20(10). 1135-40.

3. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J. Thromb. Haemost. 2020. 18(4). 844-7.

4. Levi M., Thachil J., Iba T., Levy J.H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. Lancet Haematol. 2020. 7(6). e438-e40.

5. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J. Thromb. Haemost. 2006. 4(2). 295-306.

6. Giannakopoulos B., Krilis S.A. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. N. Engl. J. Med. 2013. 368(11). 1033-44.

7. Zuo Y., Estes S.K., Ali R.A. et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalised with COVID-19. Sci. Transl. Med. 2020. 12(570).

8. Abdel-Wahab N., Talathi S., Lopez-Olivo M.A., Suarez-Almazor M.E. Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. Lupus. 2018. 27(4). 572-83.

9. D'Angelo C., Franch O., Fernandez-Paredes L. et al. Antiphospholipid antibodies overlapping in isolated neurological syndrome and multiple sclerosis: neurobiological insights and diagnostic challenges. Front. Cell. Neurosci. 2019. 13. 107.

10. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalised patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020. 77(6). 683-90.

11. Beyrouti R., Adams M.E., Benjamin L. et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2020. 91(8). 889-91.

12. Paterson R.W., Brown R.L., Benjamin L. et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. Brain. 2020. 143 (10). 3104-20.

13. Tan Y.K., Goh C., Leow A.S.T. et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. J. Thromb. Thrombolysis. 2020. 50 (3). 587-95.

14. Tu T.M., Goh C., Tan Y.K. et al. Cerebral venous thrombosis in patients with COVID-19 infection: a case series and systematic review. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2020. 29(12). 105379.

15. Cervera R., Rodriguez-Pinto I., Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: a comprehensive review. J. Autoimmun. 2018. 92. 1-11.

16. Rodriguez-Pinto I., Moitinho M., Santacreu I. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. Autoimmun. Rev. 2016. 15(12). 1120-4.

17. (ECDC) ECfDPaC. Case definition for coronavirus disease 2019 (COVID-19), as of 3 December 2020. 2020.

18. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19. Lancet Neurol. 2020. 19(9). 767-83.

19. Houlihan C.F., Vora N., Byrne T. et al. Pandemic peak SARS-CoV-2 infection and seroconversion rates in London frontline health-care workers. Lancet. 2020. 396 (10246). e6-7.

20. Keeling D., Mackie I., Moore G.W., Greer I.A., Greaves M. British Committee for standards in H. guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. Br. J. Haematol. 2012. 157(1). 47-58.

21. Pengo V., Tripodi A., Reber G. et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus anticoagulant/antiphospholipid antibody of the scientific and standardisation committee of the international society on thrombosis and haemostasis. J. Thromb. Haemost. 2009. 7(10). 1737-40.

22. Devreese K.M., Pierangeli S.S., de Laat B. et al. Testing for antiphospholipid antibodies with solid phase assays: guidance from the SSC of the ISTH. J. Thromb. Haemost. 2014. 12(5). 792-5.

23. Pericleous C., Ferreira I., Borghi O. et al. Measuring IgA anti-beta2-glycoprotein I and IgG/IgA anti-domain I antibodies adds value to current serological assays for the antiphospholipid syndrome. PLoS ONE. 2016. 11(6). e0156407.

24. Connors J.M., Levy J.H. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. J. Thromb. Haemost. 2020. 18(7). 1559-61.

25. Gharavi A.E., Pierangeli S.S. Origin of antiphospholipid antibodies: induction of aPL by viral peptides. Lupus. 1998. 7(Suppl. 2). S52-4.

26. Blewett M.M. Lipid autoreactivity in multiple sclerosis. Med. Hypotheses. 2010. 74(3). 433-42.

27. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M. et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. Crit. Care Resusc. 2020. 22(2). 95-7.

28. Tung M.L., Tan B., Cherian R., Chandra B. Anti-phospholipid syndrome and COVID-19 thrombosis: connecting the dots. Rheumatol. Adv. Pract. 2021. 5(1). 081.

29. Levine J.S., Branch D.W., Rauch J. The antiphospholipid syndrome. N. Engl. J. Med. 2002. 346(10). 752-63.

30. Pericleous C., Ruiz-Limon P., Romay-Penabad Z. et al. Proof-of-concept study demonstrating the pathogenicity of affinity-purified IgG antibodies directed to domain I of beta2-glycoprotein I in a mouse model of anti-phospholipid antibody-induced thrombosis. Rheumatology. 2015. 54(4). 722-7.

31. Ross Russell A., Hardwick M., Jeyanantham A. et al. Spectrum, risk factors, and outcomes of neurological and psychiatric complications of COVID-19: a UK-wide cross-sectional surveillance study. Brain. Communications. 2021. doi: 10.1093/braincomms/fcab168. In press.

32. Shi H., Zheng H., Yin Y.F. et al. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies (aPS/PT) as potential diagnostic markers and risk predictors of venous thrombosis and obstetric complications in antiphospholipid syndrome. Clin. Chem. Lab. Med. 2018. 56(4). 614-24.

Вперше надруковано в журналі
EClinicalMedicine 12 серпня 2021 р.
https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101070

Laura A. Benjamin[a, b, d, u], Ross W. Paterson[a, c, e, f], Rachel Moll[g, h], Charis Pericleous[i], Rachel Brown[a, c, j], Puja R. Mehta[a, c], DilanAthauda[a, c], Oliver J. Ziff[a, c, k], Judith Heaney[l, m], Anna M. Checkley[n], Catherine F. Houlihan[j, l, m], Michael Chou[c, o], Amanda J. Heslegrave[a, c, f], Arvind Chandratheva[a, u], Benedict D. Michael[a, p, q], Kaj Blennow[r], Vinojini Vivekanandam[a, c], Alexander Foulkes[a], Catherine J. Mummery[a, c, f], Michael P. Lunn[c, o], Stephen Keddie[c, o], Moira J. Spyer[l, m, t], Tom Mckinnon[s], Melanie Hart[c, o], Francesco Carletti[a], Hans Rolf Jäger[a, u], Hadi Manji[a], Michael S. Zandi[a, c], David J. Werring[a, u], Eleni Nastouli[k, l, m, t], Robert Simister[a, u], Tom Solomon[d, p, q], Henrik Zetterberg[c, f, r], Jonathan M. Schott[a, c, f], Hannah Cohen[g, h], Maria Efthymiou[g, h]; The UCLH Queen Square COVID-19 Biomarker Study group

[a]*National Hospital for Neurology and Neurosurgery, University College London Hospitals NHS Foundation Trust, Queen Square, London WC1N 3BG, UK*
[b]*Laboratory of Molecular and Cell Biology, UCL, Gower St, Kings Cross, London WC1E 6BT, UK*
[c]*UCL Queen Square Institute of Neurology, London, UK*
[d]*Brain Infections Group, University of Liverpool, Liverpool, Merseyside, UK*
[e]*Darent Valley Hospital, Dartford, Kent, UK*
[f]*UK Dementia Research Institute, London, UK*
[g]*Haemostasis Research Unit, Department of Haematology, UCL, UK*
[h]*Department of Haematology, University College London Hospitals, UK*
[i]*Imperial College London, National Heart and Lung Institute, UK*
[j]*Department of Infection and Immunity, University College London, UK*
[k]*Francis Crick Institute, London, UK*
[l]*Department of Clinical Virology, University College London Hospitals NHS Foundation Trust, UK*
[m]*Advanced Pathogens Diagnostic Unit, University College London Hospitals NHS Foundation Trust, UK*
[n]*Hospital of Tropical Medicine, University College London Hospitals, UK*
[o]*Neuroimmunology and CSF Laboratory, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, UK*
[p]*Veterinary and Ecological Sciences, National Institute for Health Research Health Protection Research Unit in Emerging and Zoonotic Infections, Institute of Infection, University of Liverpool, UK*
[q]*Walton Centre NHS Foundation Trust, Liverpool, UK*
[r]*Department of Psychiatry and Neurochemistry, Institute of Neuroscience and Physiology, the Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg, Mölndal, Sweden*
[s]*Department of Immunology and Inflammation, Imperial College London, UK*
[t]*Institute of Child Health, UCL, UK*
[u]*Stroke Research Centre, UCL Queen Square Institute of Neurology, London, UK*

Антифосфоліпідні антитіла і неврологічні прояви при гострому COVID-19: одноцентрове перехресне дослідження

Резюме. ***Актуальність.*** Повідомлялося про високий рівень антифосфоліпідних антитіл у пацієнтів з неврологічними проявами і COVID-19; проте патогенність антифосфоліпідних антитіл при неврологічних порушеннях при COVID-19 залишається неясною. ***Методи.*** Дане одноцентрове перехресне дослідження включало 106 дорослих пацієнтів: 30 госпіталізованих з COVID осіб з неврологічною патологією, 47 пацієнтів контрольної групи, госпіталізованих з COVID без неврологічних проявів, і 29 контрольних пацієнтів з COVID, які не були госпіталізовані. Всі пацієнти були обрані для участі в дослідженні в період з березня по липень 2020 року. Ми оцінили дев'ять антифосфоліпідних антитіл: антикардіоліпінові антитіла [aCL] IgA, IgM, IgG; анти-бета-2 глікопротеїн-1 [aβ_2GPI] IgA, IgM, IgG; антифосфатидилсерин/протромбін [aPS/PT] IgM, IgG і IgG проти домену I β_2GPI (aD1β_2GPI). ***Висновки.*** Відзначається значна поширеність антифосфоліпідних антитіл у контрольній групі пацієнтів з неврологічними проявами (73,3 %) і в групі пацієнтів без неврологічних проявів, госпіталізованих з COVID (76,6 %), на відміну від пацієнтів контрольної групи з COVID, які не були госпіталізовані(48,2 %). Титри aPS/PT IgG були вірогідно вищими в групі з COVID і неврологічними проявами порівняно з обома контрольними групами ($p < 0,001$). Помірно високий титр aPS/PT IgG був виявлений у 2 із 3 (67 %) пацієнтів з гострим дисемінованим енцефаломієлітом [ADEM]. Титри aPS/PT IgG негативно корелювали з потребою в кисні (FiO_2; $R = -0,15$, $p = 0,040$) і були пов'язані з венозною тромбоемболією ($p = 0,043$). Навпаки, aCL IgA ($p < 0,001$) і IgG ($p < 0,001$) асоціювались з групою госпіталізованих пацієнтів з COVID без неврологічних проявів порівняно з іншими групами і позитивно корелювали з d-димером і креатиніном, але негативно — з FiO_2. ***Інтерпретація.*** Наші результати показують, що aPS/PT IgG асоціюється з COVID-19-асоційованим ADEM. Навпаки, aCL IgA і IgG набагато частіше зустрічаються у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 без неврологічних проявів. Для належного менеджменту пацієнтів потрібні характеристика стійкості антифосфоліпідних антитіл і потенційно тривале клінічне спостереження.

INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Деякі питання немедикаментозного лікування розсіяного склерозу

Сьогодні у світовій практиці пацієнтам з розсіяним склерозом (РС) разом з патогенетичною терапією рекомендуються такі види дієт:

1) **палеодієта (тобто палеолітична дієта)** — рекомендовані продукти харчування, які люди використовували з давніх часів (морепродукти, нежирне м'ясо, яйця, овочі), але при цьому слід уникати частого вживання соків, кукурудзи, квасолі, гороху;

2) **дієта Мак-Дугалла** — виключення з раціону продуктів, що містять глютен (пшениця, ячмінь), а також рафінованого цукру та молока. Замість оливкової олії — соняшникова, споживання м'яса обмежене;

3) **дієта Сванка** — відмова від червоного м'яса, проте рекомендовані морепродукти, соняшникова олія, риб'ячий жир (в розумних дозах), м'ясо курчат;

4) **дієта Ембрі** — м'ясо птиці, риба, фруктові компоти, продукти, що містять вітамін D, селен. Виключити йогурт, горох, цукерки;

5) **дієта Еверса** — вживання натуральних продуктів (м'ясо птиці, горіхи, рослинна олія), обмеження вживання солодощів, фруктів;

6) **дієта Афродіти** — свіжі овочі, яблука, сливи, риба, морепродукти, м'ясо птиці, оливкова олія, яйця, хліб грубого помелу.

Доцільно рекомендувати дихальну гімнастику і включати йогівські вправи. Як варіант йогівських вправ рекомендована дихальна гімнастика (із затримкою видиху).

Із немедикаментозної терапії до комплексу лікування рекомендовано включати ароматерапію (лаванда) та кольоротерапію (арт-терапія).

***NB!* У багатьох пацієнтів з прогресуючою формою розсіяного склерозу знижується чутливість до червоного кольору. У низці країн хворі з РС носять значки з написом «Не розрізняю червоний колір!». Сприйняття кольорів є одним із значущих діагностичних і лікувальних тестів. До подібного феномену відноситься і сприйняття запахів.**

Сьогодні і дитячому, і дорослому неврологу, який курирує хворих з розсіяним склерозом, необхідно бути і хорошим психотерапевтом. Не слід забувати, що подібні пацієнти з великим стажем хвороби «досить глибоко» знають своє захворювання! Треба бути готовим відповісти на різні запитання хворого.

Слід враховувати, що діагноз «розсіяний склероз» може бути встановлений у будь-якій країні, але в Африці та на інших материках, де багато сонця, він є рідкісним явищем. З огляду на це аквадетрим чи вітамін D у чистому вигляді (або у складі низки продуктів) є вкрай корисними для хворих на РС.

Дефіцит вітаміну D є істотним чинником ризику розвитку РС у зв'язку з наявними вірогідними доказами його імуномодулюючого впливу на лікування та профілактику. З літератури нам відомо, що вітамін D (холекальциферол) у своїй первинній формі ми отримуємо з двох джерел: він утворюється при впливі на шкіру сонячного ультрафіолетового випромінювання, а також надходить з їжею. Обидві форми вітаміну D (холекальциферол і ергокальциферол) за участю ферментів печінки переходять у 25-гідроксивітамін D і перетворюються на кальцитріол, який і справляє імуномодулюючу дію.

Вплив сонячних променів певною мірою пов'язаний зі зниженням ризику розвитку розсіяного склерозу, що і підтвердив Американський комітет із лікування і дослідження розсіяного склерозу **(American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, ACTRIMS)** (2021). Це дослідження також показало, що діти і дорослі, які частіше перебувають на сонці, мають менший ризик розвитку розсіяного склерозу. Перебування на сонці і вплив ультрафіолету (включаючи прийом вітаміну D), за даними комітету, трактуються як супресуючі фактори розвитку розсіяного склерозу в дітей і дорослих.

В літературі є переконливі дані, що вплив сонця протягом 1–2 годин на день був пов'язаний з переконливим зниженням ризику розвитку розсіяного склерозу (порівняно з його впливом протягом 30 хвилин або менше). **Разом із тим перебування на відкритому повітрі протягом необмеженого часу і використання сонцезахисного крему можуть також збільшити ризик розвитку розсіяного склерозу або спровокувати загострення.** Адже сонце відіграє низку інших важливих фізіологічних ролей, включаючи не тільки збільшення синтезу вітаміну D, а й функціонування імунної системи. Певну позитивну роль відіграє і звичайне ультрафіо-

летове опромінення, навіть в домашніх умовах (Melvil N., 2021).

Проте і дитячим, і дорослим неврологам слід звернути особливу увагу на випадки, коли клінічно виявляється базисний неврологічний симптомокомплекс у вигляді локального ураження зорового нерва в поєднанні з ураженням стовбура мозку і верхніх відділів спинного мозку.

І все ж таки на підставі МРТ імовірний діагноз тільки підозрюється. Обов'язково слід враховувати клініку і досліджувати в ліквoрі моноклональні антитіла, включаючи аквапориновий тест, **виключивши демієлінізуючий енцефалоневромієліт Девіка**, що нерідко збігається за клінікою з розсіяним склерозом при переважній локальній патології зорових нервів, стовбура або шийного відділу спинного мозку.

У хлопчика віком 9 років і жінки віком 35 років з підозрою на розсіяний склероз (при переважних початкових проявах патології в зорових шляхах і шийному відділі спинного мозку) ми отримали негативний результат у ліквoрі на моноклональні антитіла, але **у другій порції ліквoру ідентифікований позитивний результат аквапоринового тесту**, що і підтвердило діагноз демієлінізуючого енцефалоневромієліту Девіка.

Інформація підготовлена проф. С.К. Євтушенко (ХМАПО, Україна) за літературними джерелами (включаючи дані з монографії С.К. Євтушенка «Розсіяний склероз у дітей», Київ, 2018) і власними багаторічними спостереженнями за курацією хворих у дитячій і дорослій клініках із лікування розсіяного склерозу в дітей і дорослих

30-та Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

PUBLIC HEALTH

НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

6-8 ЖОВТНЯ 2021

Київ, Міжнародний виставковий центр (м) Лівобережна

MTEC Medical Travel Exhibition & Conference

IX Міжнародна виставка та конференція медичного туризму

LABExpo

Міжнародна виставка лабораторного обладнання, інноваційних технологій і рішень

International Dental Forum

VII Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

Організатор: PREMIER EXPO

Тел.: +38 (044) 496 86 45
E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод ZASLAVSKYI

● **Цераксон сприяє відновленню** мембрани нейронів[2]

● **Актовегін підвищує виживаність клітин** в умовах ішемії[1]

СИНЕРГІЯ У ЗАХИСТІ НЕЙРОНІВ

Зображення упаковок носить ілюстративний характер

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу АКТОВЕГІН (ACTOVEGIN®)
Діюча речовина. Депротеїнізований гемодериват із крові телят у вигляді Актовегіну концентрату. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій, таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16АХ. **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 компонентів препарату. Гіперчутливість до будь-яких компонентів препарату або до препаратів подібного складу. Декомпенсована серцева недостатність, набряк легень, олігурія, анурія є загальними протипоказаннями до інфузійної терапії, тому введення препарату у вигляді інфузій при цих станах протипоказане з огляду на можливу гіпергідратацію. **Фармакологічні властивості** Актовегіну: метаболічний, нейропротекторний та мікроциркуляторний ефекти. Інозитолфосфат-олігосахариди (ІФО), які входять до складу препарату Актовегін, відповідальні за покращення утилізації та поглинання кисню, а також за покращення енергетичного метаболізму та поглинання глюкози. **Побічні реакції.** Нижче описані побічні реакції, які можуть виникати у пацієнтів у результаті застосування препарату Актовегін. Можливе виникнення анафілактоїдних (алергічних) реакцій, що можуть проявлятися: з боку імунної системи та шкіри – можливі реакції гіперчутливості, включаючи алергічні реакції, анафілактичні та анафілактоїдні реакції аж до розвитку анафілактичного шоку, підвищення температури тіла; озноб, ангіоневротичний набряк, гіперемія шкіри, шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, набряки шкіри та/або слизових оболонок, 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 стискання 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. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.П. МОЗ України: № UA/11232/01/01; № UA/16098/01/01. **Виробник.** Таблетки, вкриті оболонкою - ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна (вторинне пакування з in-bulk фірми-виробника «Такеда ГмбХ», місце виробництва Оранієнбург, Німеччина). Розчин для ін'єкцій - ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна (пакування із форми in-bulk фірми-виробника «Такеда Австрія ГмбХ», Австрія).

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЦЕРАКСОН®
Діюча речовина: citicoline. **Лікарська форма:** розчин для ін'єкцій; розчин для перорального застосування; таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулятори, засоби, що застосовуються при синдромі дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), ноотропні засоби. Інші психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X06. **Фармакологічні властивості.** Цитиколін стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів у мембрані нейронів, що сприяє покращенню функцій мембран, у тому числі функціонуванню іонообмінних насосів і нейрорецепторів. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану цитиколін має протинабрякові властивості, тому зменшує набряк мозку. У пацієнтів із черепно-мозковою травмою цитиколін прискорює відновлення і зменшує тривалість та інтенсивність посттравматичного синдрому. Цитиколін поліпшує рівень уваги та свідомості, когнітивні та неврологічні розлади, пов'язані з ішемією головного мозку, сприяє зменшенню проявів амнезії. **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 цитиколіну або будь-яких інших компонентів препарату. Підвищений тонус парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції.** Дуже рідко Цераксон® може викликати побічні реакції: галюцинації, головний біль, запаморочення, артеріальну гіпертензію, артеріальну гіпотензію, тахікардію, диспное, нудоту, блювання, діарею, алергічні реакції, озноб, набряки, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, екзантему, вертиго. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.П. МОЗ України: UA/4464/01/01, UA/4464/01/02, UA/4464/02/01, UA/4464/03/01. **Виробник:** «Феррер Інтернаціональ, С.А.», Іспанія. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарських засобів.

C-APROM/UA/C111/00/94

1. Buchmayer F. et al. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2011, v. 161(3-4), p. 80-88. 2. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD000269. DOI: 10.1002/14651858.CD000269.pub3.

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 «Такеда Україна» за тел.: +380 44 390 09 09.

ТОВ «Такеда Україна», 03110, Київ, вул. Солом'янська, 11, БЦ Eleven, 2-й поверх, тел.: +380 44 390 09 09, факс: +380 44 390 29 29. www.takeda.ua

Takeda