ГОСТРЕ Й ДОВГОТРИВАЛЕ НЕЙРОВІДНОВЛЕННЯ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ

(ВЕБІНАР EVER PHARMA, 18 ТРАВНЯ 2021 РОКУ)

Michael Chopp. Henry Ford Hospital, Detroit, USA

ЕКЗОСОМИ ОПОСЕРЕДКОВУЮТЬ ТЕРАПЕВТИЧНУ ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ

Висвітлення переваг лікування Церебролізином, а також механізмів, що опосередковують ефекти Церебролізину як високоефективного препарату з нейроваскулярними ефектами при черепно-мозкових травмах (ЧМТ) та інсульті, — це справа, якою постійно займаються доктор Michael Chopp і його команда в Henry Ford Healthcare System. У даній лекції він узагальнив результати останніх досліджень. Церебролізин вивчали на кількох моделях ЧМТ у тварин, включно із закритою черепно-мозковою травмою (ЗЧМТ, класична модель Мармару) середнього ступеня тяжкості.

Після ЧМТ або інсульту васкуляризація мозку стає прокоагулянтною, прозапальною і протромботичною. У цьому стані судинна система сприяє розвитку вторинних травм мозку, одночасно погіршуючи й подовжуючи функціональний дефіцит пацієнта. Експериментальна робота доктора M. Chopp показала, що Церебролізин протидіє цим патологічним змінам і сприяє нейровідновленню.

Основний меседж, який рекомендовано запам'ятати з цієї лекції, це те, що **Церебролізин справляє глибокий вплив на судинну систему на тваринних моделях ЧМТ. Він зменшує проникність ендотелію, а також прозапальну й протромботичну експресію білка, індуковану травмуванням мозку фібрином. Він захищає і відновлює ендотеліальну функцію, що лежить в основі цілісності ГЕБ. Нарешті, Церебролізин опосередковує ці терапевтичні ефекти через екзосоми, що утворюються у відповідь на лікування.** Це, мабуть, найцікавіша й найвдаліша знахідка в дослідженні Церебролізину на сьогодні, оскільки терапевтичний ефект Церебролізину, що спостерігається, є вторинним порівняно з екзосомами, які утворюються в результаті лікування.

Christian Matula. Medical University of Vienna, Austria

ДОСЯГНЕННЯ В ЛІКУВАННІ ГОСТРОЇ НЕЙРОТРАВМИ З ТОЧКИ ЗОРУ НЕЙРОХІРУРГА

Доктор C. Matula описав ключові етапи дії в міждисциплінарній команді, що працює з пацієнтами з нейротравмами. Гостра, або реанімаційна, фаза починається протягом 1–3 годин після аварії і включає класичну невідкладну хірургію — це так звана 1-ша хірургічна фаза. Первинна фаза починається між 4 і 72 годинами і називається фазою стабілізації. У цій фазі виконується багато термінових хірургічних втручань при політравмі, і вона відома як 2-га хірургічна фаза. Після цього настає вторинна фаза, що триває від 4 до 10 днів після травми. Це період, протягом якого виконується більшість декомпресійних краніектомій (3-тя хірургічна фаза). Нарешті, третинний етап починається через 10 днів і включає етап реабілітації і реконструкції (4-та хірургічна фаза).

Нейроінтенсивна терапія включає міждисциплінарні моніторинг і терапію (наприклад, анестезію) і використання сучасних статистичних інструментів для вибору лікування, що дає найкращі клінічні результати.

У заключній частині своєї лекції доктор C. Matula окреслив дослідження CAPTAIN, у якому розглядається питання гетерогенності й варіабельності оцінок, характерних для клінічних досліджень у цій галузі. Основною метою CAPTAIN було вивчення безпеки й ефективності Церебролізину в пацієнтів із ЧМТ.

CAPTAIN було першим дослідженням ЧМТ зі справжнім багатовимірним підходом, заснованим на повній шкалі результатів, і уникало попередніх слабких місць, таких як втрата інформації через дихотомізацію, нереальні припущення, такі як нормальний розподіл або упередженість через нечутливість до кластерів результатів. Остання на даний момент частина серії CAPTAIN відбулася кілька місяців тому — було проведено метааналіз серії CAPTAIN. Він показав **покращені функціональні й когнітивні результати після лікування Церебролізином, а також більш швидку реінтеграцію в суспільне й професійне життя у досліджуваній групі пацієнтів із ЧМТ середнього й тяжкого ступеня**. З точки зору дизайну концепція досліджень CAPTAIN відкрила новий горизонт для нейровідновлення після травм, а також висвітлила рекомендації авторів стосовно того, що **впровадження Церебролізину в існуючі методичні рекомендації слід розглянути після ретельного огляду міжнародних критеріїв, які застосовуються**.

Peter Lackner. Clinic Floridsdorf, Clinic Penzing, Vienna, Austria

ДОВГОТРИВАЛІ КОГНІТИВНІ НАСЛІДКИ ЧМТ — ДОСЛІДЖЕННЯ CAPTAIN

Дослідження CAPTAIN були першими дослідженнями ЧМТ, у яких застосовувався реальний багатовимірний підхід до результатів з урахуванням не тільки загальних параметрів результатів, але й нейрокогнітивних шкал, а також шкали депресії і тривоги. Метою цього дослідження було оцінити ефективність і безпеку використання Церебролізину в лікуванні пацієнтів після ЧМТ середнього й тяжкого ступеня як допоміжного компонента до стандартних протоколів догляду. Дослідження було розроблене для вивчення клінічних ефектів Церебролізину як у гострій (нейропротекторній) стадії, так і під час раннього й тривалого відновлення як складової стратегії нейровідновлення. Для оцінки різних наслідків ЧМТ було використано дев'ять шкал результатів. Лікування Церебролізином починалося вже в першу добу після травми, а оцінка першого періоду лікування проводилася на 10-ту добу. Потім було ще 2 періоди лікування, і оцінка проводилася на 30-ту й 90-ту добу.

Шкали результатів, що використовувалися в дослідженні, включали: розширену шкалу результатів Глазго (GOS-E), коротку шкалу оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination (MMSE)), індекс швидкості обробки інформації (PSI, частина шкали інтелекту Векслера для дорослих), тест словесно-кольорової інтерференції Струпа — версія Вікторія (VST), тест кольорового шлейфу (Color Trails Test (CTT)), госпітальну шкалу тривоги і депресії (HADS) і тест постукування пальцями (використовується лише в CAPTAIN I через низьку чутливість). Одним з досягнень проекту CAPTAIN було використання цих шкал для оцінки наслідків ЧМТ щодо нейрокогнітивних доменів (навчання і пам'ять, виконавчі функції і комплексна увага), при цьому не упускався нейроповеінковий аспект нейротравми. Уже на 10-й день спостереження ефект лікування в популяції за протоколом (PP) досяг статистичної достовірності. Цей позитивний результат був підтверджений для пунктів спостереження 30-ї і 90-ї доби (середній показник переваги для популяцій PP та ITT). Цікаво, що через 90 днів після травми спостерігалося помітне зниження показника HADS, що свідчить про достовірне зменшення поширеності депресії серед пацієнтів, які отримували Церебролізин, порівняно зі стандартним лікуванням. Церебролізин добре переносився, і його профіль безпеки був подібним до контрольної групи.

Завершуючи свою лекцію, доктор P. Lackner підкреслив, що когнітивні дефіцити часто розвиваються в пацієнтів з легкою ЧМТ (15 %) і особливо часто — в пацієнтів із ЧМТ середнього ступеня тяжкості (65 %). У цих пацієнтів найбільш ураженими нейрокогнітивними доменами є пам'ять, увага, виконавчі функції, швидкість обробки інформації. Щодо більшості цих доменів **серія досліджень CAPTAIN показала ефективність лікування Церебролізином, що було додатково підтверджено в метааналізі, який показав статистично достовірний загальний позитивний ефект на 30-ту й 90-ту добу після травми в багатовимірному результаті разом зі статистично достовірним позитивним впливом на тривогу й депресію**.

1. https://www.xn--gsf-rna.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018_OEGSF_neurologisch.pdf
2. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/080-001.html
3. http://www.ebrsr.com/evidence-review/10-upper-extremity-interventions
4. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.14936

Докладніше дивіться на с. 52

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, № 7, 2021

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
Том 17, № 7, 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 Арцнаймиттель 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, № 7, 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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Том 17, № 7, 2021

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

Передплатний індекс: 91338

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

*Specialized **reviewed** practical scientific journal*

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 № 7 від 19.11.2021 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. 8,84.
Тираж 7 000 прим. Зам. 2021-inj-125.

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: ТОВ «Ландпресс»
Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор

Володимир Іванович СМОЛАНКА

Редакційна колегія

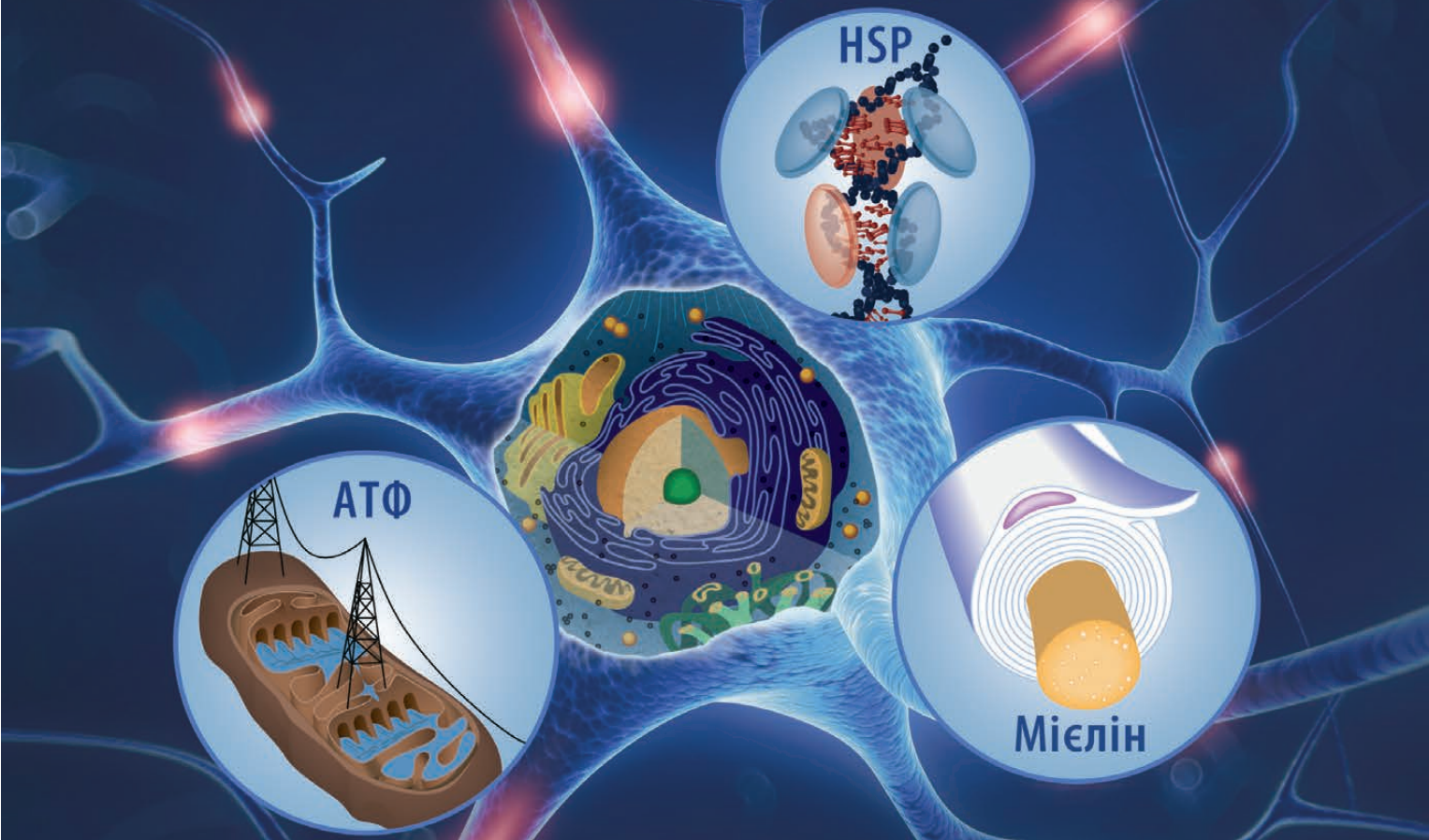
Бучакчийська Н.М. (Запоріжжя, Україна)
Волошин П.В. (Харків, Україна)
Волошина Н.П. (Харків, Україна)
Головченко Ю.І. (Київ, Україна)
Дельва М.Ю. (Полтава, Україна)
Дзяк Л.А. (Дніпро, Україна)
Дубенко А.Є. (Харків, Україна)
Дубенко О.Є. (Харків, Україна)
Євтушенко С.К. (Харків, Україна) — **заступник головного редактора**
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

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 змбріонів 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 дози.*** 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

Берлітіон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА

- ***Лікування парестезій при діабетичній полінейропатії*** [1-3]
- ***Берлітіон® 600 капсули не містять лактозу у складі*** [3]
- ***Вироблено в Німеччині*** [1-3]

Інформація про рецептурний лікарський засіб, для розміщення у спеціальних виданнях, призначених для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів БЕРЛІТІОН® 300 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ[1-3]. **Склад:** діюча речовина: 1 ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тіоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тіоктової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тіоктової кислоти 755 мг, що відповідає 600 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітіон® 300 капсули містить 300 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітіон® 600 капсули містить 600 мг тіоктової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Показання.** Парестезії при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу в анамнезі. **Спосіб застосування.** Після розведення концентрат для розчину для інфузій застосовувати внутрішньовенно протягом 2-4 тижнів на початковій стадії лікування. Вміст 1 або 2 ампул препарату Берлітіон® 300 ОД розводити у 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду та вводити внутрішньовенно, тривалість інфузії має становити не менше 30 хвилин. Для подальшої терапії застосовують пероральні форми тіоктової кислоти у дозі 300-600 мг на добу. **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів Берлітіон®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкціях для медичного застосування БЕРЛІТІОН® 300 ОД від 09.08.2017 № 921, РП № UA/6426/01/01, БЕРЛІТІОН® 600 ОД від 26.04.2018 № 803, РП № UA/6426/01/02, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ від 11.05.2018 № 908, РП № UA/6426/02/02.

1. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 300 ОД.
2. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 600 ОД.
3. Інструкція для медичного застосування препарату Берлітіон® 600 КАПСУЛИ.

Представництво
«Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

BERLIN-CHEMIE MENARINI

UA_Bel_01-2020_V1_Press.
Затверджено 21.01.2020

Зміст

Оригінальні дослідження

Волошина Н.П., Василовський В.В., Негреба Т.В., Кіржнер В.М., Волошин-Гапонов І.К., Погуляєва Т.М., Черненко М.Є.

Значення часових етапів при різних типах перебігу розсіяного склерозу для формування прогнозу.....7

Свистільник В.О., Михнушева О.С., Савінова К.Б.

Скелетно-м'язові ураження в перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) у педіатричній практиці. Власне спостереження: клінічний випадок.....13

Практикуючому неврологу

Палагута Г.В.

Можливості магнітно-резонансної томографії у ранній діагностиці прогресування м'язових дистрофій.....18

Тріщинська М.А., Кононов О.Є.

Патогенетичні механізми сенсоневральної втрати слуху в пацієнтів з COVID-19 і методи їх корекції.....22

Чистик Тетяна

Сучасний підхід до лікування розгорнутої та пізньої стадій хвороби Паркінсона: комбінована терапія разагіліном і леводопою 31

Чистик Тетяна

Арлеверт® — доведена ефективність і безпека лікування запаморочень.....37

Contents

Original Researches

N.P. Voloshyna, V.V. Vasylovskyy, T.V. Negreba, V.M. Kirzhner, I.K. Voloshyn-Haponov, T.M. Pogulyaeva, M.E. Chernenko

The significance of time stages in different types of multiple sclerosis course for the formation of prognosis.....7

V.O. Svystilnyk, O.S. Mihnusheva, K.B. Savinova

Skeletal muscle damage in the course of coronavirus disease (COVID-19) in a pediatric practice. Own supervision: a clinical case.....13

To Practicing Neurologist

H.V. Palahuta

Opportunities of MRI in the early diagnosis of the progression of muscular dystrophies.....18

M.A. Trishinska, O.Ye. Kononov

Pathogenetic mechanisms of sensorineural hearing loss in patients with COVID-19 and methods for their correction.....22

Tetiana Chistyk

Modern approach to the treatment of advanced and late-stage Parkinson's disease: combined therapy with rasagiline and levodopa.....31

Tetiana Chistyk

Arlevert® — proven efficacy and safety of dizziness treatment 37

Горанський Ю.І., Герцев В.М., Сергєєва М.Ю.
Протиепілептичні препарати з ноотропним ефектом — оптимальний вибір за необхідності комплексної терапії коморбідних розладів....43

Гостре й довготривале нейровідновлення при черепно-мозковій травмі (вебінар EVER Pharma, 18 травня 2021 року).... 52

Michael Chopp
Екзосоми опосередковують терапевтичну ефективність Церебролізину при черепно-мозковій травмі....52

Christian Matula
Досягнення в лікуванні гострої нейротравми з точки зору нейрохірурга....55

Peter Lackner
Довготривалі когнітивні наслідки ЧМТ — дослідження CAPTAIN....58

Секція питань і відповідей, обговорення....61

Випадок із практики

Сіделковський О.Л.
Ураження нервової системи в пацієнта із синдромом Еді (клінічний випадок)....63

Матеріали конференції

Назар Оксана
І Науково-практична конференція громадської організації «Українська академія дитячої інвалідності» з міжнародною участю (16–18 вересня 2021 року, м. Київ, Україна, онлайн-формат)....66

У Києві з успіхом пройшла ювілейна 30-та Міжнародна виставка Public Health 2021....69

Вимоги до оформлення статей....71

Медична книга....73

Yu.I. Goransky, V.M. Hertsev, M.Yu. Serhieieva
Antiepileptic drugs with nootropic effect is the best choice if you need a comprehensive treatment for comorbid disorders....43

Acute and long-term neurorecovery after traumatic brain injury (EVER Pharma webinar, May 18, 2021).... 52

Michael Chopp
Exosomes mediate the therapeutic benefit of Cerebrolysin for traumatic brain injury....52

Christian Matula
Advances in acute neurotrauma treatment from the point of view of a neurosurgeon....55

Peter Lackner
Long-term neurocognitive consequences of TBI — the CAPTAIN-trials....58

Questions and answers section, discussion....61

Case Study

A.L. Sidelkovskiy
Nervous system disorders in a patient with Adie syndrome (a clinical case)....63

Proceedings of the Conference

O. Nazar
1st Research-to-practice conference of the public organization "Ukrainian Academy of Childhood Disability" with international participation (September 16–18, 2021, Kyiv, Ukraine, online format)....66

The anniversary 30th International Public Health 2021 Exhibition was successfully held in Kyiv....69

Guidelines for submitting articles....71

Medical Book....73

INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
/ORIGINAL RESEARCHES/

УДК 616.832-004.2-071-036.1-037 *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.7.2021.245558*

Волошина Н.П.[1], Василовський В.В.[1], Негреба Т.В.[1], Кіржнер В.М.[2], Волошин-Гапонов І.К.[1, 3], Погуляєва Т.М.[1], Черненко М.Є.[1]
[1]ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна
[2]Інститут еволюції, Хайфський університет, м. Хайфа, Ізраїль
[3]Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Значення часових етапів при різних типах перебігу розсіяного склерозу для формування прогнозу

Резюме. ***Мета дослідження:*** *розробити систему оцінки характеру прогнозу на основі клініко-математичного аналізу показників, що виникають на різних етапах при різних типах перебігу розсіяного склерозу.* ***Матеріали та методи.*** *Використані клінічні (клініко-неврологічний і метод анкетування — за анкетою, розробленою у відділі аутоімунної і дегенеративної патології нервової системи ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України») і математико-статистичні (метод пермутації) методи. За допомогою методу пермутації (перестановочного тесту) в групах хворих з різними типами перебігу обчислювалися відмінності в середніх значеннях клінічних показників, що характеризують перебіг розсіяного склерозу на різних часових етапах: доклінічному етапі, етапі дебюту, рецидивному етапі для рецидивуючого й вторинно-прогредієнтного перебігу, етапі прогресування — для вторинно- і первинно-прогредієнтного. На цій підставі було виділено клінічні показники, які з високою вірогідністю (рівень зв'язку 0,95) на кожному часовому етапі перебігу розсіяного склерозу визначають кінцевий варіант прогнозу захворювання.* ***Результати.*** *Обстежено 280 хворих, серед них: 80 (50 жінок і 30 чоловіків) — з рецидивуючим перебігом, 140 (80 жінок і 60 чоловіків) — із вторинно-прогредієнтним і 60 (30 жінок та 30 чоловіків) — із первинно-прогредієнтним. Характер прогнозу (сприятливий і невизначений при рецидивному перебігу, невизначений і несприятливий при прогредієнтних типах перебігу) оцінювався на основі клініко-діагностичних критеріїв, розроблених з урахуванням особливостей перебігу захворювання в цілому. Проведені дослідження показали, що сприятливий прогноз при рецидивуючому перебігу з високою вірогідністю зустрічався при поєднанні таких клінічних показників, як легка тяжкість дебюту, повна ремісія після дебюту, легкі рецидиви, що розвиваються швидкими темпами, і тривалі ремісії між рецидивами на рецидивному етапі; невизначений прогноз — за наявності дебютів середньої тяжкості, стовбурової симптоматики в дебюті, тяжких і середньої тяжкості рецидивів і тенденції до обтяження й подовження рецидивів на рецидивному етапі. Несприятливий прогноз при вторинно-прогредієнтному перебігу вірогідно пов'язаний з перенесеною вітряною віспою на доклінічному етапі в преморбідному анамнезі, блискавичними темпами розвитку дебюту, неухильним варіантом прогресування, що перебігає без клінічно окреслених періодів стабілізації; невизначений прогноз — із швидкими темпами розвитку дебюту. Несприятливий прогноз при первинно-прогредієнтному перебігу був тісно асоційований з перенесеною тяжкою черепно-мозковою травмою на доклінічному етапі в преморбідному анамнезі, мозочковою симптоматикою в дебюті,*

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

Для кореспонденції: Негреба Тетяна Валер'янівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи, Центр розсіяного склерозу, Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», вул. Академіка Павлова, 46, м. Харків, 61068, Україна; e-mail: Laramishina@i.ua
For correspondence: T.V. Negreba, PhD, Leadings cientific fellow of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system, Multiples clerosis center, 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: Laramishina@i.ua
Full list of author information is available at the end of the article.

формуванням етапу прогресування безпосередньо після дебюту, минаючи етап стабілізації, неухильним варіантом прогресування на етапі прогресування; невизначений прогноз — із перенесеними герпетичними інфекціями на доклінічному етапі в преморбідному анамнезі, легкою тяжкістю дебюту, формуванням етапу прогресування після періоду стабілізації, що настала слідом за дебютом, поступальним варіантом прогресування на етапі прогресування, який перебігає у вигляді чергування періодів повільного накопичення неврологічного дефіциту, що має, як правило, локальний акцент, і етапів стабілізації різної тривалості.

Висновки. *Отже, за допомогою клініко-математичного аналізу було показано, що формування альтернативних варіантів прогнозу при різних типах перебігу розсіяного склерозу відбувається шляхом вибіркового залучення до єдиного патерну клінічних показників, які мають діагностичне значення на різних часових етапах перебігу захворювання.*

Ключові слова: *розсіяний склероз; типи перебігу; клінічні показники; етапи перебігу, прогноз; пермутаційний тест*

Вступ

Останніми десятиліттями спостерігається неухильне зростання числа хворих на розсіяний склероз (РС), який зазнав суттєвого патоморфозу — як окремі клінічні прояви, так і характер перебігу в цілому. На сьогодні у світі налічується близько 2 млн хворих на РС, і їх кількість продовжує зростати. В Україні, за даними офіційної статистики, зареєстровано 20 934 хворих на РС, з них осіб працездатного віку — 16 368. Поширеність РС в Україні — 60,2 на 100 тис. населення, в окремих регіонах — 35,0 на 100 тисяч. За рік реєструється до 1100 нових випадків захворювання на РС. Відбулося не лише збільшення частоти захворювання на РС, але й розширення його вікового діапазону з клінічним дебютом як у молодшому, зокрема дитячому, так і в зрілому віці [7, 12, 24, 26]. Розвиток фундаментальних досліджень за останні десятиліття дозволив здійснити науковий прорив у розумінні механізмів формування демієлінізуючого процесу при розсіяному склерозі. Однак з урахуванням гетерогенності й значного поліморфізму клінічної симптоматики на різних етапах розвитку демієлінізуючого процесу золотим стандартом, як і раніше, залишається послідовний і поглиблений аналіз клінічного перебігу РС [3, 4, 8–10, 18–23, 25, 27–32].

Метою цього дослідження стала розробка системи оцінки характеру прогнозу на основі клініко-математичного аналізу показників на різних етапах при різних типах перебігу РС.

Матеріали та методи

Обстежено 280 хворих: 80 хворих (50 жінок і 30 чоловіків) з рецидивуючим перебігом (РП), 140 хворих (80 жінок і 60 чоловіків) із вторинно-прогредієнтним перебігом (ВПП) і 60 хворих (30 жінок і 30 чоловіків) з первинно-прогредієнтним перебігом (ППП). Середній вік: при РП — 36,4 ± 2,0 року (діапазон коливань від 19 до 57 років); при ВПП — 46,1 ± 2,5 року (діапазон коливань — від 20 до 64 років); при ППП — 45,1 ± 3,1 року (діапазон коливань — від 17 до 64 років). Середня тривалість захворювання: при РП — 11,8 ± 1,7 року (діапазон коливань — від 4,5 до 28 років); при ВПП — 20,6 ± 2,2 року (діапазон коливань — від 5 до 35 років); при ППП — 11,3 ± 1,6 року (діапазон коливань від 3,5 до 27 років).

У відділі аутоімунної і дегенеративної патології нервової системи Центру розсіяного склерозу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (раніше — відділ нейроінфекцій і розсіяного склерозу) за допомогою спеціально розробленої анкети [16] проведено клінічний аналіз часових етапів, що відрізняються складною структурною організацією і різними механізмами формування при різних типах перебігу РС (РП, ВПП, ППП) [5, 14, 22, 23]:

— доклінічний етап: особливості преморбідного анамнезу; фактори ризику, що передують початку захворювання; частота і спектр провісників дебюту, їх тимчасові параметри;

— характеристика дебютів усіх типів перебігу РС: вік початку захворювання; частота народження й клінічна структура провідних синдромів дебюту; темпи розвитку дебюту, його тяжкість і тривалість; повноцінність і тривалість клінічних ремісій після дебюту;

— характеристика рецидивного етапу (РЕ) для хворих з РП і ВПП: тривалість РЕ; тяжкість, тривалість і темпи формування неврологічної симптоматики при різних рецидивах; частота провідних синдромів на РЕ; тривалість і повнота клінічних ремісій між рецидивами; ступінь накопичення неврологічного дефіциту за даними розширеної шкали оцінки інвалідизації (EDSS) при РП;

— характеристика етапів прогресування (ЕП) для прогредієнтних типів перебігу (ПТП) — ВПП і ППП: шляхи формування ЕП при ППП, варіанти прогресування, ступінь накопичення неврологічного дефіциту за даними EDSS при ВПП і ППП.

Слід підкреслити, що ключову роль при формуванні кінцевого характеру прогнозу ПТП відіграють шляхи формування ЕП [6, 17, 18].

Для ВПП перший шлях включає РЕ, що розвивається за ремісією після дебюту; другий шлях — розвиток ЕП безпосередньо за ремісією після дебюту, минаючи РЕ. Для ППП перший шлях починається після етапу стабілізації (СТБ), що настав за дебютом; другий шлях — безпосередньо після дебюту, минаючи етап СТБ. Перший шлях при двох ПТП у зв'язку з наявністю РЕ при ВПП та етапу СТБ при ППП оцінюється як більш сприятливий за рахунок відстроченого формування й розвитку подальшого прогресування процесу.

Для другого шляху у зв'язку з відсутністю РЕ та етапу СТБ характерні прискорене формування стійкого неврологічного дефіциту й подальший несприятливий перебіг захворювання.

Так само важливу роль щодо кінцевого характеру прогнозу на ЕП відіграють варіанти прогресування: неухильний — без клінічно окреслених періодів СТБ; рецидивуючий — зі стрибкоподібними погіршеннями, що нагадують рецидиви; поступальний — чергування періодів повільного прогресування неврологічної симптоматики, що має, як правило, локальний акцент, і етапів СТБ різної тривалості.

Для перших двох варіантів (неухильного й рецидивуючого) характерна висока швидкість прогресування зі швидким розвитком тяжкої інвалідизації та стійкої терапевтичної резистентності. Поступальний варіант перебігає більш сприятливо й у значної частини хворих (переважно з ВПП) зустрічається на початковому етапі прогресування. Він характеризується відсутністю грубого неврологічного дефіциту, переважанням локальної симптоматики, тривалим періодом залишкової працездатності, найкращою соціально-психологічною адаптацією, більшою ефективністю патогенетичної терапії [5, 6, 17].

Характер прогнозу (сприятливий і невизначений для РП, невизначений і несприятливий для ПТП) оцінювався з урахуванням особливостей перебігу захворювання в цілому: для РП при сприятливому прогнозі — 52 особи, при невизначеному — 28 осіб; для ВПП при невизначеному прогнозі — 58 осіб, при несприятливому — 82 особи; при ППП при невизначеному прогнозі — 11 осіб, при несприятливому — 49 осіб [5, 6, 17, 18, 23].

Використання препаратів, що змінюють перебіг розсіяного склерозу (ПЗПРС), останніми роками значно покращило поточний прогноз РС при РП. Однак у частини хворих наявність клінічних маркерів (полісиндромні дебюти, тривалі й тяжкі рецидиви, що формуються сповільненими темпами на РЕ, переважання неповних ремісій у міру перебігу РЕ) свідчать про високий ризик трансформації у ВПП. При такому перебігу поточний прогноз розцінюється як невизначений [8, 9, 11, 19, 20, 22, 26].

ПТП у більшості випадків характеризуються швидкими темпами накопичення неврологічного дефіциту й високим ступенем інвалідизації, що призводять до несприятливого прогнозу. Ці показники мають інтегративний характер і є наслідком перебігу захворювання на попередніх етапах. Однак у частини хворих слід виділяти відносно доброякісний варіант прогнозу — невизначений, який частіше характеризується легкими або середньої тяжкості дебютами, формуванням ЕП після тривалого РЕ при ВПП і періоду СТБ при ППП (перший шлях), відсутністю тяжких і тривалих рецидивів на РЕ при ВПП, переважанням поступального варіанта прогресування на ЕП [5, 6, 17, 22, 23].

Результати клінічного дослідження були піддані математичному аналізу за допомогою критерію Стьюдента й пермутаційного тесту [1, 2, 15]. Для кожного клінічного показника обчислювалася різниця його середніх значень для РП, ВПП і ППП. Для перевірки значущості відхилення використовувався метод пермутації. На відміну від методу Стьюдента пермутаційний тест залежить від вихідного розподілу, тобто із загальної кількості хворих (для РП — 80, для ВПП — 140, для ППП — 60) випадковим чином формувалися групи, що дорівнювали за чисельністю вихідним даним. Для кожного типу перебігу обчислювалися різниці середніх значень за кожним показником. Випадкове розбиття на групи проводилося багаторазово (до 1000 разів). У результаті для кожного показника було отримано безліч випадкових відмінностей між групами, які в подальшому зіставлялися з вихідними даними. Якщо в 95 % випадків отримане відхилення було більше від випадкового, то розбиття на групи за досліджуваним показником виявлялося не випадковим і вірогідним (коефіцієнт вірогідності коливався від 0,85 до 1,0).

Результати та обговорення

На основі відмінностей у середніх значеннях клінічних показників на різних етапах перебігу РС у групах з альтернативним характером прогнозу було виділено ознаки, які вірогідно (з рівнем 0,95) пов'язані з варіантами кінцевого прогнозу захворювання. Відсоток клінічних показників (табл. 1–3) супроводжується довірчим інтервалом для дихотомічної ознаки, обчисленої методом Вальда [13].

У хворих на РП імовірність сприятливого прогнозу вірогідно зростала при легкій тяжкості дебюту, повній ремісії після дебюту, легких рецидивах, що розвиваються швидкими темпами на РЕ, тривалих ремісіях між рецидивами на РЕ. Невизначений прогноз при РП з високою вірогідністю формувався за наявності дебютів середньої тяжкості, стовбурової симптоматики в дебюті, рецидивів середньої тяжкості (частіше) і тяжких (рідше) на РЕ, тенденції до обтяження й подовження рецидивів на РЕ (табл. 1).

При ВПП із несприятливим прогнозом пов'язані (тобто ці комбінації не є випадковими) такі клінічні показники, як наявність вітряної віспи в преморбідному анамнезі, блискавичні темпи розвитку дебюту, неухильний варіант прогресування з найвищим відсотком серед усіх показників (табл. 2).

Отже, при ВПП зазначені вище показники суттєво підвищують імовірність формування кінцевого несприятливого прогнозу. Тоді як при невизначеному прогнозі лише швидкі темпи розвитку дебюту зустрічаються частіше, ніж при несприятливому прогнозі (табл. 2).

При ППП несприятливий прогноз вірогідно пов'язаний з наявністю ЧМТ у преморбідному анамнезі, мозочковою симптоматикою в дебюті, формуванням ЕП безпосередньо після дебюту, минаючи етап СТБ (другий шлях), неухильним варіантом прогресування на ЕП. Такі показники, як герпетичні інфекції в преморбідному анамнезі, легка тяжкість дебюту, формування ЕП після періоду СТБ, що настала після дебюту (перший шлях), поступальний варіант прогресування на ЕП, навпаки, тісно асоційовані з невизначеним прогнозом (табл. 3).

Таблиця 1. Характер прогнозу з урахуванням вірогідних відмінностей між клінічними показниками при РП РС (%)

Показник	Невизначений прогноз (n = 28)	Сприятливий прогноз (n = 52)
Легка тяжкість дебюту	57,7 ± 12,4	77,4 ± 7,3
Середня тяжкість дебюту	38,5 ± 13,1	15,4 ± 9,8
Повна ремісія після дебюту	46,2 ± 14,6	73,6 ± 11,9
Стовбурова симптоматика в дебюті	65,4 ± 17,7	30,2 ± 12,4
Легкі рецидиви на РЕ	50,0 ± 18,6	91,8 ± 7,4
Рецидиви середньої тяжкості на РЕ	84,6 ± 13,4	56,2 ± 13,4
Тяжкі рецидиви на РЕ	38,5 ± 18,1	10,4 ± 8,3
Тенденція до обтяження рецидивів на РЕ	50,0 ± 18,6	12,5 ± 9,0
Швидкі темпи входження в рецидиви на РЕ	61,5 ± 18,1	89,8 ± 8,2
Тенденція до подовження рецидивів на РЕ	50,0 ± 18,6	16,7 ± 10,1
Тривалі ремісії між рецидивами на РЕ	19,2 ± 14,7	46,8 ± 13,5
Чергування ремісій між рецидивами різної тривалості	38,5 ± 15,1	62,5 ± 10,1

Примітка: n — кількість хворих.

Таблиця 2. Характер прогнозу з урахуванням вірогідних відмінностей між клінічними показниками при ВПП РС (%)

Показник	Невизначений прогноз (n = 58)	Несприятливий прогноз (n = 82)
Вітряна віспа	28,0 ± 11,5	69,2 ± 10,0
Блискавичні темпи розвитку дебюту	3,1 ± 4,4	23,7 ± 9,2
Швидкі темпи розвитку дебюту	65,6 ± 12,3	31,6 ± 10,1
Уповільнені темпи розвитку дебюту	–	18,4 ± 8,4
Неухильний варіант прогресування	46,9 ± 12,8	92,1 ± 5,8

Примітка: n — кількість хворих.

Таблиця 3. Характер прогнозу з урахуванням вірогідних відмінностей між клінічними показниками при ППП РС (%)

Показник	Невизначений прогноз (n = 11)	Несприятливий прогноз (n = 49)
Герпетичні інфекції в преморбідному анамнезі	41,2 ± 19,3	13,8 ± 7,4
Черепно-мозкова травма в преморбідному анамнезі	9,1 ± 11,3	36,4 ± 12,9
Легка тяжкість дебюту	44,0 ± 17,4	14,3 ± 11,6
Мозочкова симптоматика в дебюті	52,0 ± 11,6	71,4 ± 8,0
Прогресування безпосередньо після дебюту (2-й шлях)	44,0 ± 9,4	68,6 ± 15,2
Прогресування після етапу СТБ, що настає після дебюту (1-й шлях)	56,0 ± 10,4	31,4 ± 15,4
Середня тривалість етапу СТБ	24,0 ± 16,3	–
Поступальний варіант прогресування	96,0 ± 7,7	62,9 ± 16,0
Неухильний варіант прогресування	44,0 ± 19,4	97,1 ± 5,6

Примітка: n — кількість хворих.

Висновки

Отже, формування прогнозу при різних типах перебігу РС відбувається шляхом вибіркового залучення до єдиного патерну клінічних показників, що виникають на різних етапах перебігу захворювання. Вірогідність прогнозу зростає при залученні більшої кількості клінічних показників, що мають діагностичне значення, особливо для РП і ППП. На відміну від цих типів перебігу при ВПП запропонований метод аналізу виявився менш інформативним.

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

Список літератури

1. Айвазян С.А., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. Прикладная статистика: Исследование зависимостей. Москва: Финансы и статистика, 1985. 472 с.

2. Айвазян С.А., Мешалкин Л.Д. Прикладная статистика: Классификация и снижение размерности. Москва: Финансы и статистика, 1989. 608 с.

3. Бойко А.Н., Завалишин И.А., Гусев Е.И. Рассеянный склероз. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. М: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 575-588. ISBN 978-5-9704-4405-4.

4. Василовский В.В., Волошина Н.П., Негреба Т.В., Киржнер В.М. Дифференциально-диагностические критерии неблагоприятного прогноза при прогредиентных типах течения рассеянного склероза. Український вісник психоневрології. 2017. Т. 25. Вип. 1(90). С. 71-72.

5. Василовський В.В. Прогредієнтні типи перебігу розсіяного склерозу: клініко-патогенетична характеристика перебігу, прогноз та нові підходи до стратегії лікування: дис... д-ра мед. наук. Харків, 2019. 467 с.

6. Василовский В.В., Негреба Т.В., Левченко И.Л. Особенности течения и прогноз при прогредиентных формах рассеянного склероза. Материалы Научно-практической конференции неврологов X1X Всеросийской конференции неврологов (нейроиммунология, рассеянный склероз), 23–26.05.2013, г. Санкт-Петербург, РФ. Нейроиммунология. 2013. Т. X1. № 1–2. С. 31-32.

7. Волошина Н.П., Егоркина О.В., Евтушенко С.К., Москаленко М.А. Проект протокола лечения педиатрического рассеянного склероза. Международный неврологический журнал. 2012. № 8(54). С. 143-158. ISSN 2224-0713.

8. Гусев Е.И. Рассеянный склероз: Клиническое руководство / под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. Москва: Реал Тайм, 2011. 528 с.

9. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., Захарова М.Н. Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы. Рассеянный склероз. Неврология. Национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. Т. 1. 2-е изд., перераб. и дополн. С. 448-478.

10. Евтушенко С.К., Деревянко И.Н. Современные критерии ранней диагностики достоверного рассеянного склероза (I сообщение). Международный неврологический журнал. 2005. № 1. С. 70-85. ISSN 2307-1419.

11. Евтушенко С.К., Деревянко И.Н. Современные подходы к лечению рассеянного склероза: достижения, разочарования, надежды (II сообщение). Международный неврологический журнал. 2006. № 2. С. 23-33. ISSN 2307-1419.

12. Евтушенко С.К., Москаленко М.А. Рассеянный склероз у детей (клиника, диагностика, лечение). Руководство для врачей. Киев, 2009. 385 с.

13. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. СПб.: Фолиант, 2003. 428 с.

14. Волошина Н.П., Василовский В.В., Негреба Т.В., Левченко И.Л., Ткачева Т.Н. Клиническая характеристика дебютов рассеянного склероза при разных типах течения с учетом текущего прогноза. Украинский неврологический журнал. 2013. № 4(29). С. 7-13. ID: 33942751.

15. Методы математической биологии. Т. 8. Методы решения задач биологии и медицины на ЭВМ. Київ: Вища школа, 1984. 342 с.

16. Негреба Т.В. Клінічна діагностика різних типів перебігу розсіяного склерозу: Збірка анкет. Авторське право на науковий твір № 8675 від 31.10.2003.

17. Негреба Т.В. Течение и прогноз современных форм рассеянного склероза. Авторське право на науковий твір № 30251 від 15.09.2009.

18. Негреба Т.В., Киржнер В.М. Дифференциально-диагностические критерии характера прогноза при рецидивирующем течении рассеянного склероза. Український вісник психоневрології. 2017. Т. 25. Вип. 1(90). С. 94-95. DOI: 10.36927/2079-0325.

19. Негрич Т.І., Євтушенко С.К., Сорокін Б.В., Москаленко М.А. Доказова база методів діагностики та лікування розсіяного склерозу. Міжнародний неврологічний журнал. 2012. № 5(51). С. 215-219. ISSN 2307-1419.

20. Негрич Т.І., Сорокін Б.В., Євтушенко С.Г. Від вірогідної діагностики до ефективної терапії розсіяного склерозу. Міжнародний неврологічний журнал. 2012. № 3(49). С. 152-158. ISSN 2307-1419.

21. Негрич Т.І., Оринчак Л.Б. Особливості перебігу розсіяного склерозу. Галицький лікарський вісник: наук.-практ. часопис / МОЗ України. Івано-Франківськ: Івано-Франківський нац. мед. ун-т, 2015. Т. 22. № 1. С. 52-57. ISSN 2306-4285.

22. Нові підходи до клінічної діагностики різних типів перебігу розсіяного склерозу і їх диференційована терапія: Практичні рекомендації / Н.П. Волошина, Т.В. Негреба, В.В. Василовський, І.Л. Левченко, О.В. Єгоркіна, Т.М. Ткачова, М.Є. Черненко, І.К. Гапонов. Авторське право на науковий твір № 47786 від 13.02.2013.

23. Прогностичні критерії при різних типах перебігу розсіяного склерозу / Н.П. Волошина, Т.В. Негреба, І.Л. Левченко, Т.М. Ткачова, О.В. Єгоркіна. Авторське право на науковий твір № 39160 від 14.07.2011.

24. Скоромец А.А., Евтушенко С.К., Евтушенко О.С., Скоромец А.П. Избранные лекции по общей и детской неврологии. 2021. 840 с. ISBN 978-5-907098-47-3.

25. Соколова Л.І. Сучасні критерії діагностики розсіяного склерозу в практичній неврології. Український вісник психоневрології. 2017. № 25. Вип. 1(90). С. 106-107. DOI: 10.36927/2079-0325.

26. Соколова Л.И., Сепиханова М.М. Сравнительный анализ эффективности дифференцированного лечения рассеянного склероза у пациентов разного возраста. Збірник наукових праць

співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2014. Вип. 23. Кн. 2. С. 289-297. ISSN 2227-7404.

27. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. Руководство для врачей. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 272 с. ISBN 978-5-00030-337-5.

28. Frohman E.M., Filippi M. et al. Characterizing the mechanisms of progression in multiple sclerosis: evidence and new hypotheses for future directions. Arch. Neurol. 2005. № 62. P. 1345-1356. doi: 10.1001/archneur.62.9.1345.

29. Compston A., Coles A. Multiple sclerosis Lancet. 2008. № 372(9648). P. 1502-1517. [PubMed] [Google Scholar]

30. Disanto G., Morahan J.M., Ramagopalan S.V. Multiple sclerosis: risk factors and their interactions. CNS Neurol. Disord. Drug Targets. 2012. № 11(5). P. 545-555. [PubMed] [Google Scholar]

31. Gelfand J.M. Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. Gelfand Handb. Clin. Neurol. 2014. № 122. P. 269-290. [PubMed] [Google Scholar]

32. Ghasemi N., Razavi S., Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. Cell J. 2017 Apr-Jun. № 19(1). P. 1-10. doi: 10.22074/cellj.2016.4867.

Отримано/Received 01.11.2021
Рецензовано/Revised 10.11.2021
Прийнято до друку/Accepted 18.11.2021

Information about authors
Voloshyna Natalya, MD, PhD, Professor, Chief of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system, Multiples clerosis center, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: proapril@ukr.net
Vasylovskyy Vitaliy, MD, PhD, Professor, Head of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system, Multiples clerosis center, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: vvasylovskyy72@gmail.com
Negreba Tatyana, PhD, Leadings cientific fellow of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system, Multiples clerosis center, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: inpn@ukr.net
Kirzhner Valery, Professor, member of the laboratory of computational biology and bioinformatics at the Institute of Evolution, University of Haifa, Department of Evolutionary and Environmental Biology Faculty of Natural Sciences; e-mail: valery@research.haifa.ac.il
Voloshyn-Haponov Ivan, MD, PhD, Associate Professor, Leading Researcher of the Department of Sleep Medicine, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Professor of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology at the V.N. Karazin Kharkiv National University; Kharkiv, Ukraine; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-9256-9592
Pogulyaeva Tatyana, PhD, Junior researcher at the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system, Multiples clerosis center, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: lapcik@list.ru
Chernenko Maxim, MD, PhD, Researcher of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system, Multiples clerosis center, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: mchernenko78@ukr.net

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.

N.P. Voloshyna[1], V.V. Vasylovskyy[1], T.V. Negreba[1], V.M. Kirzhner[2], I.K. Voloshyn-Haponov[1, 3], T.M. Pogulyaeva[1], M.E. Chernenko[1]
[1]State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine
[2]Institute of Evolution, University of Haifa, Haifa, Israel
[3]V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

The significance of time stages in different types of multiple sclerosis course for the formation of prognosis

Abstract. ***Background.*** The purpose was to develop a prognosis assessment system based on clinical and mathematical analysis of indicators at different stages in various types of the course of multiple sclerosis. ***Materials and methods.*** Clinical (clinical neurological method and survey using a questionnaire developed at the Department of Autoimmune and Degenerative Pathology of the Nervous System of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine") and mathematical and statistical (permutation test) methods were applied. Using the method of permutation (permutation test) in groups of patients with different types of multiple sclerosis, the differences in the mean values of clinical indicators were evaluated characterizing the type of multiple sclerosis course at different time stages: preclinical stage, the onset, recurrent stage for relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis, stage of progression — for secondary and primary progressive multiple sclerosis. On this basis, clinical indicators were identified, which with a high probability (confidence interval of 0.95) at each time stage of multiple sclerosis determine the final prognosis of the disease. ***Results.*** We have examined 280 patients: 80 (50 women and 30 men) with a relapsing-remitting course, 140 (80 women and 60 men) with a secondary progressive course and 60 (30 women and 30 men) with a primary progressive course of multiple sclerosis. The nature of prognosis (good and uncertain with a relapsing-remitting course, uncertain and poor with progressive types) was assessed on the basis of clinical and diagnostic criteria developed taking into account the features of the disease course as a whole. The studies have shown that a good prognosis is highly probable with a combination of clinical indicators such as mild onset, complete remission after onset, mild relapses developing rapidly, and long-term remission between relapses at a relapsing-remitting stage; uncertain prognosis — in the presence of moderate onset, stem symptoms at the onset, severe and moderate relapses, and a tendency to aggravate and lengthen relapses at a relapsing-remitting stage. A poor prognosis in a secondary progressive course is reliably associated with the chickenpox at the preclinical stage in a premorbid history, lightning-fast onset development, steady progression proceeding without clinically outlined periods of stabilization; uncertain prognosis — with a fast development of the onset. A poor prognosis in a primary progressive course was closely associated with severe traumatic brain injury at the preclinical stage in a premorbid history, cerebellar symptoms at the onset, formation of the progression stage immediately after the onset, without the stabilization period, steady type of progression at the stage of progression; uncertain prognosis — with herpetic infections at the preclinical stage in a premorbid history, mild onset, the formation of a progression stage after a stabilization period that occurred after the onset, incremental progression at the progression stage proceeding in the form of alternating periods of slow accumulation of neurological deficit, which, as a rule, has a local focus, and stages of stabilization with different duration. ***Conclusions.*** Thus, with the help of clinical and mathematical analysis, it was shown that the formation of alternative prognosis variants for different types of multiple sclerosis occurs through a selective involvement in a single pattern of clinical indicators that have diagnostic significance at different time stages of the course of the disease.

Keywords: multiple sclerosis; course types; clinical indicators; course stages; prognosis; permutation test

INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
/ORIGINAL RESEARCHES/

УДК 578.834:616.988.7-036.1-053.2-06:616.71:616.74 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.7.2021.245559

Свистільник В.О.[1], Михнушева О.С.[2], Савінова К.Б.[1]
[1]Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
[2]КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1», м. Київ, Україна

Скелетно-м'язові ураження в перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) у педіатричній практиці. Власне спостереження: клінічний випадок

Резюме. ***Актуальність.*** *Пандемія коронавірусної хвороби залишається в центрі уваги вітчизняної і світової системи охорони здоров'я. Патогенні властивості вірусу SARS-CoV-2 обумовлюють ураження як нервової системи, так й інших органів і систем людини.* ***Мета:*** *привернути увагу лікарів до діагностики скелетно-м'язових уражень, зокрема рабдоміолізу, для запобігання можливим ускладненням при коронавірусній хворобі (COVID-19).* ***Матеріали та методи.*** *Нами обстежена й спостерігається група дітей зі скелетно-м'язовими ураженнями на тлі перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) протягом 2020–2021 років. Клінічний випадок власних спостережень такого хворого наведено в статті.* ***Результати та висновки.*** *В пацієнта, хлопчика 15 років, після перенесеної гострої фази коронавірусної хвороби через 33 дні з'явилися загальна слабкість, сильний біль в ділянці правого стегна і кульшового суглобу, лихоманка. Проведена диференціальна діагностика скелетно-м'язових уражень і остеомієліту. Дифузні хвороби сполучної тканини, захворювання, що відносяться до онкогематологічних, а також гепатити були виключені на підставі клінічних даних і проведених обстежень. Ідентифіковані на підставі клінічного обстеження та результатів МРТ запальні зміни клубового, затульного та грушоподібного м'язів з формуванням абсцесу, разом із високим рівнем трансаміназ крові свідчили про розвиток рабдоміолізу. Виявлений позитивний IgG до вірусу SARS-CoV-2 підтверджував зв'язок даного патологічного стану з перенесеною раніше гострою фазою COVID-19. Ознаки коагулопатії, анемія в гемограмі одночасно з клінічними симптомами рабдоміолізу, дозволили підтвердити системність ураження в перебігу коронавірусної хвороби в дитини. Своєчасна оцінка клінічної симптоматики (загальної слабкості, болю в м'язах) і рівня КФК, трансаміназ, електролітів, креатиніну, сечовини крові допоможе здійснити ранню діагностику рабдоміолізу, призначити адекватну терапію і запобігти розвитку тяжких ускладнень.*

Ключові слова: *SARS-CoV-2; COVID-19; коронавірусна хвороба; скелетно-м'язові ураження; рабдоміоліз*

Вступ

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), що є безпрецедентною за своєю тривалістю, поширенням, високою захворюваністю й загибеллю людей, масштабами руйнівного впливу на вітчизняну і світову економіку та галузь системи охорони здоров'я, залишається в центрі уваги медичної спільноти як в Україні, так і у світі [1, 2–5]. На сьогодні маємо численні здобутки українських фахівців й науковців світу, які працюють над вирішенням проблеми з подолання пандемії.

Внаслідок проведених досліджень чітко визначено, що РНК-вірус SARS-CoV-2 має епітеліотропні та нейротропні властивості, які обумовлюють широкий спектр уражень різних органів і систем людини [2–5,

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

Для кореспонденції: Свистільник Вікторія Олександрівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: Wrachsva@gmail.com
For correspondence: V.O. Svystilnyk, PhD, Associate Professor at the Department of pediatric neurology and medical and social rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: Wrachsva@gmail.com
Full list of authors information is available at the end of the article.

7]. Зокрема, порушення циркуляції в головному мозку, легенях та інших органах призводять до дегенерації клітин та їх апоптозу [2–5].

У літературі наведено численні випадки розгортання синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) в гострому періоді перебігу COVID-19 через токсичний вплив вірусу на нервову, судинну системи з подальшим розвитком тяжкої пневмонії, серцево-судинної та дихальної недостатності [5, 6]. Внаслідок надмірної імунної відповіді під впливом вірусу SARS-CoV-2 на тлі тяжкого перебігу COVID-19 розвиток цитокінового шторму і тромбоваскуліту призводить до поліорганної недостатності [4, 5, 7, 8]. До того ж важливою особливістю перебігу коронавірусної хвороби є так званий постковідний синдром, який, по суті, є наслідком перенесеної гострої фази коронавірусної хвороби (COVID-19). Симптоми при постковідному синдромі можуть змінюватися протягом часу, зникати, виявлятися знову, залучаючи в патологічний процес різні органи і системи організму [2, 5, 9–11].

Неодноразово звертається увага на виникнення різних системних синдромів як наслідок дії вірусу SARS-CoV-2 [2, 4, 9–11]. Однак у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу в легкій формі, також можуть виявлятися симптоми ураження нервової системи [2, 9–11]. Неврологічні прояви коронавірусної хвороби розподіляють на симптоми ураження центральної та периферичної нервової систем [4–6, 9, 10]. Відомо, що серед симптомів ураження периферичної нервової системи при COVID-19 є: гіпогевзія, гіпосмія, невралгії, синдром Гієна — Барре, скелетно-м'язові ураження. До скелетно-м'язових уражень належить, зокрема, і рабдоміоліз. У літературі зустрічаються окремі повідомлення про розвиток рабдоміолізу внаслідок впливу вірусу SARS-CoV-2 [9, 10, 12].

Рабдоміоліз є клінічним синдромом із гострим перебігом, при якому відбувається руйнування паренхіми поперечно-смугастих м'язів, що клінічно виявляється болем, м'язовою слабкістю, лихоманкою, а також міоглобінурією. В тяжких випадках розвиваються кома та гіповолемічний шок [12]. Діагностичне значення має високий рівень креатинфосфокінази (КФК), рівень якої підвищується понад 1000 Од/л і більше, в сечі виявляється міоглобін.

До рабдоміолізу призводять зовнішні фактори, такі як вплив вірусного інфекційного фактора, токсичних речовин, надмірні фізичні навантаження тощо [12], а також генетична схильність (виявлена мутація гена LPIN1), що обумовлює повторні випадки рабдоміолізу в таких людей [13, 14].

Під впливом різноманітних екзогенних факторів, до яких належить, зокрема, токсичний вплив вірусів, відбувається руйнування тканини скелетних м'язів, що, в свою чергу, призводить до вивільнення внутрішньоклітинних компонентів міоцитів у плазму крові, включаючи КФК, міоглобін, електроліти [13–17]. Міоглобінурія та електролітні розлади обумовлюють виникнення поліорганної недостатності, в тому числі й гострої ниркової недостатності.

Згідно з літературними даними, типова тріада симптомів рабдоміолізу (м'язова слабкість, біль у м'язах, міоглобінурія) визначається у менше ніж 10 % хворих. Це є причиною несвоєчасної діагностики і, відповідно, неадекватної терапії. Розвиток тяжких ускладнень, таких як гостра ниркова недостатність з оліго- та анурією, гіперкаліємія, порушення серцевого ритму, нерідко стає причиною смерті при рабдоміолізі [13–18].

Особливістю клінічного перебігу рабдоміолізу, згідно з літературними даними, є те, що 50 % хворих можуть взагалі не висловлювати будь-яких скарг [17–19]. При цьому гостра ниркова недостатність відзначається в 15–20 % випадків перебігу. В пацієнтів із супутньою дегідратацією, сепсисом, високим рівнем КФК (понад 15 000 МО) частота гострої ниркової недостатності суттєво підвищується. Згідно з даними літератури [12–16, 20], рабдоміоліз може бути й одним із перших екстрапульмональних проявів COVID-19 і може бути виявлений на будь-якому етапі перебігу коронавірусної хвороби [20].

Мета цієї публікації: привернути увагу лікарів до діагностики скелетно-м'язових уражень, зокрема до рабдоміолізу, під час коронавірусної хвороби (COVID-19).

Матеріали та методи

Нами обстежена й спостерігається група дітей зі скелетно-м'язовими ураженнями на тлі перебігу коронавірусної інфекції (COVID-19) протягом 2020–2021 років. Наводимо клінічний випадок скелетно-м'язових уражень у хворого на тлі перебігу коронавірусної інфекції. Пацієнт перебував на стаціонарному лікуванні в КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1». Батьки дитини надали інформовану згоду для здійснення обстежень. Всі обстеження проведені згідно з етичними нормами.

Результати

Дитина, хлопець Д., 15 років. З анамнезу хвороби відомо, що в березні 2021 року перехворів на COVID-19, гостра фаза тривала протягом 4 діб у вигляді лихоманки, гіпосмії, агевзії. Через 33 дні з'явилися такі клінічні симптоми: загальна слабкість, сильний біль в ділянці правого стегна і кульшового суглоба, лихоманка. Дитина була госпіталізована в лікарню. При госпіталізації: пацієнт у свідомості, черепно-мозкова іннервація не порушена, черевні рефлекси живі, активні рухи в руках в повному обсязі, в ногах рухи обмежені через больовий синдром справа. Сухожильні та періостальні рефлекси живі, патологічних рефлексів і симптомів натяжіння не виявлено. Менінгеальний синдром негативний.

При обстеженні соматичного статусу: лихоманка (t = 38,0 °), серцева діяльність ритмічна, виявлена тахікардія (частота серцевих скорочень — 110 за 1 хвилину), обстеження бронхолегеневої системи патології не ви-

явило. Отже, попередній клінічний діагноз передбачав проведення диференціальної діагностики між остеомієлітом і скелетно-м'язовими ураженнями.

Проведено інструментальні методи обстеження: рентгенографія кульшових суглобів і стегон — патології не виявлено. Однак при МРТ кульшових суглобів і органів малого таза виявлені запальні зміни клубового, затульного та грушоподібного м'язів справа з формуванням абсцесу в клубовому м'язі.

Патологічні зміни органів малого таза та кульшових суглобів на підставі МРТ були виключені.

УЗД органів черевної порожнини — без патологічних змін. При загальноклінічному обстеженні крові: лейкоцитоз (10,6 • 10^3), у формулі крові: нейтрофіли — 87 % (нейтрофільоз), паличкоядерних — 5 %, лімфоцитів — 7 % (лімфопенія), моноцитів — 1 %, базофілів — 0 %, висока ШОЕ (до 43 мм/год). При біохімічному обстеженні крові: КФК — 60 Од/л (норма), рівень трансаміназ перевищував норму (АЛТ — 494 МО/л, АСТ — 154 МО/л); рівень глюкози, електролітів (калію, натрію), креатиніну і сечовини — в межах норми. Обстеження пацієнта на маркери гепатитів виявилося негативним.

Також отримано гострофазові показники: підвищений рівень С-реактивного протеїну — до 48 мг/л, високий D-димер — 3,18 мг/л. У коагулограмі визначено такі зміни: протромбіновий час — 16,5 с (норма 10–14 с), активований частковий тромбопластиновий час — 27,7 с (норма 22,0–32,0 с), МНВ — 1,11 (норма 0,85–1,15), високий рівень фібриногену — 11,2 г/л (норма 2,0–4,0 г/л).

Дифузні хвороби сполучної тканини, зокрема дерматоміозит, і захворювання, що належать до онкогематологічних, були виключені на підставі клінічних даних і проведених обстежень.

Однак результати обстежень за імуноферментним методом (ІФА) показали рівень IgG — 7,17 (норма до 1,1), IgM — 1,1 (норма до 1,1) до вірусу SARS-CoV-2.

Пацієнту була проведена діагностична ревізія заочеревинного простору, внаслідок якої гнійного ексудату не виявлено. Призначено антибактеріальну, інфузійну та антикоагулянтну терапію (фраксипарин), мелоксикам, парацетамол.

Клінічне спостереження за дитиною проводилося в хірургічному відділенні, де вона знаходилася під постійним наглядом хірургів, неврологів, педіатрів. Внаслідок проведеного лікування стан дитини поступово відновився і через три тижні хлопець одужав.

Обговорення

Зважаючи на особливості перебігу хвороби, а саме: період гострої фази коронавірусної хвороби — 4 доби, після якої через 33 дні у дитини спостерігалась поява симптоматики у вигляді лихоманки, загальної слабкості, вираженого больового синдрому в ділянці правого стегна і кульшового суглоба, що передбачало проведення диференціальної діагностики між остеомієлітом кульшового суглоба й ураженням м'язів стегна і таза. Виявлені запальні зміни правого клубового, затульного та грушоподібного м'язів із формуванням абсцесу, за даними МРТ, підтверджували ураження цих м'язів. Крім того, зафіксований високий рівень трансаміназ (АЛТ, АСТ) у крові також свідчив на користь первинного м'язового ураження в дитини. Виявлений позитивний IgG до вірусу SARS-CoV-2 підтверджував зв'язок цього патологічного стану з перенесеною раніше гострою фазою COVID-19.

Отже, на нашу думку, запальні зміни клубового, затульного та грушоподібного м'язів із формуванням абсцесу, при діагностичній ревізії якого не виявлено гнійного ексудату, є випадком рабдоміолізу зазначених м'язів, тригером якого був саме вірус SARS-CoV-2.

До того ж ідентифіковані гострофазові показники (високі рівні D-димеру, С-реактивного протеїну, фібриногену, висока ШОЕ), виявлена анемія, лейкоцитоз, нейтрофільоз та лімфопенія в гемограмі поряд із клінічними ознаками рабдоміолізу дозволяють говорити про системність ураження, що є характерним для перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19). Однак у фаховій літературі описано, що високий рівень КФК при рабдоміолізі виявляється протягом 100 годин після початку хвороби і не є специфічним предиктором розвитку гострої ниркової недостатності у випадках рабдоміолізу [18]. Діагностично значущий рівень міоглобіну сечі при рабдоміолізі визначається тільки протягом 24 годин після початку хвороби [19]. Ці дані збігаються з отриманими нами результатами обстеження хворого.

Отже, правильна і своєчасна діагностика скелетно-м'язових уражень, зокрема рабдоміолізу, можлива при своєчасній оцінці клінічних симптомів, динаміки перебігу та результатів лабораторного й інструментального обстеження.

Згідно з даними фахової літератури і власного спостереження, своєчасна оцінка клінічних результатів і моніторинг рівня КФК, трансаміназ, креатиніну, сечовини, електролітів крові, гемограми, міоглобіну сечі та контроль за їх динамікою надасть можливість попередити розвиток гострої ниркової недостатності при рабдоміолізі.

На сьогодні катамнез спостереження за пацієнтом становить 6 місяців: загальний стан дитини задовільний, скарги відсутні, у неврологічному та соматичному статусі патологічної симптоматики немає.

Висновки

1. Для перебігу коронавірусної хвороби характерні ураження різних органів і систем, зокрема ураження скелетних м'язів.

2. Виявлені м'язові ураження у формі рабдоміолізу та підтверджений їх зв'язок з перенесеною гострою фазою коронавірусної хвороби в дитини, дозволяють говорити про перебіг постковідного синдрому.

3. Наведений клінічний випадок підтверджує роль вірусу SARS-CoV-2 у патогенезі рабдоміолізу (клубового, затульного, грушоподібного м'язів) і системності ураження при коронавірусній хворобі.

4. Своєчасна оцінка клінічної симптоматики (загальної слабкості, болю у м'язах) і рівнів КФК, трансаміназ, електролітів, креатиніну, сечовини крові допоможе здійснити ранню діагностику рабдоміолізу, призначити адекватну терапію і попередити розвиток тяжких ускладнень.

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

Подяка. Автори висловлюють подяку адміністрації, лікарям, усьому медичному персоналу КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1» за сприяння в підготовці до публікації статті та за їх щоденну сумлінну, невтомну працю в подоланні пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19).

Список літератури

1. World Health Organization [internet]. 2020; https: //www.who.int/emergencies/diseases/novel- coronavirus-2019. Accessed March 11.2020.

2. Пилипенко В.М. Нейроендокринні порушення при COVID-19 і постковідному синдромі й особливості їх лікування препаратами гамма-аміномасляної кислоти. Міжнародний неврологічний журнал. 2021. Т. 17. № 1. С. 25-35.

3. Borges Do Nascimento I.J., Cacic N., Abdulazeem H.M. et al. Novel Coronovirus infection (COVID-19) in humans: a scoping review and meta-analysis. J. Clin. Med. 2020. 9. 941.

4. Portela-Sanchez S., Rodriguez Lopez A., Massot-Tarrus A., Catalina I. et al. Neurological complications of COVID-19 in hospitalized patients: The registry of a neurology department in the first wave of the pandemic. Eur. J. Neurol. 2021. 28. 3339-3347. doi: 10.1111/ene.14748.

5. Ellul M.A. et al. Neurological association of COVID-19. Lancet Neurol. 2020. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.

6. Pinzon R.T., Wijaya V.O., Buana R.B. et al. Neurological characteristics in Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. Front. Neurol. 2020. 11. 565. doi: 10.3389/fneur.2020.00565.

7. Wu Y., Xu X., Chen Z. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. Brain Behav. Immun. 2020. 87. 18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.

8. Zubair A.S., McAlpine L.S., Gardin T., Farhadian S. et al. Нейропатогенез и неврологические проявления воздействия коронавирусов в эпоху коронавирусной болезни 2019. Международный неврологический журнал. 2020. Т. 16. № 4. С. 115-124.

9. Дзяк Л.А., Цуркаленко О.С., Чеха К.В., Сук В.М. Сучасні аспекти нейропатогенезу й неврологічних проявів COVID-19. Міжнародний неврологічний журнал. 2021. Т. 17. № 2. С. 8-18. doi: 10.22141/2224-0713.17.2.2021.229887.

10. Fartushna O.Ye., Palahuta H.V., Yevtushenko S.K. Neurological and neuropsychiatric manifestations and complications of SARS-CoV-2 infection: a narrative review and a case presentation in a previously healthy young white adult. International Neurological Journal. 2021. T. 17. № 1. P. 36-41. doi: 10.22141/2224-0713.17.1.2021.226914.

11. Sudre C.H., Murray D., Varsavsky T. et al. Attributes and predictors of Long-Covid: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the COVID Symptoms Study App. medRxiv.2020. doi: org/10.1101/2020.10.19.20214494.

12. Sreenath Meegada, Vijayadershan Muppidi, Donald C Wilkinson, Suman Siddamreddy, Shravan K. Katta. Coronavirus Disease 2019 — Induced Rhabdomyolysis. Cureus. 2020. 12(8). e10123. doi: 10.7759/cureus.10123.

13. Renata Siciliani Scalco, Alice Gardiner, Robert D.S. Pitceathly et al. Rhabdomyolysis: a genetic perspective. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2015. 10. 51. doi: 10.1186/s13023-015-0264-3.

14. Lalani S.R., Liu P., Rosenfeld J.A., Watkin L.B., Chiang T. et al. Recurrent Muscle Weakness with Rhabdomyolysis. Metabolic Crises and Cardiac Arrhythmia Due to Bi-allelic TANGO2 Mutations. Am. J. Hum. Genet. 2016. 98(2). 347-57.

15. Min Jin, Qiaoxia Tong. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. Emerg. Infect. Dis. 2020. 26(7). 1618-1620. doi: 10.3201/eid2607.200445.

16. Solis J.G., Pineda A.E., Minutti P.A., Sanchez. Case Report: Rhabdomyolysis in a Patient with COVID-19: A Proposed Diagnostic — Therapeutic Algorithm. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2020. 103(3). 1158-1161. doi: 10.4269/ajtmh.20-0692.

17. McMahon G.M., Zeng X., Waikar S.S. A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. JAMA Intern. Med. 2013. 173(19). 1821-8. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.9774.

18. Simpson J.P., Taylor A., Sudhan N., Menon et al. Rhabdomyolysis and acute kidney injury: creatine kinase as a prognostic marker and validation of the McMahon Score in a 10-year cohort: A retrospective observational evaluation. Eur. J. Anaesthesiol. 2016. 33(12). 906-912. doi: 10.1097/EJA.0000000000000490.

19. Wakabayashi Y., Kikuno T., Ohwada T., Kikawada R. Rapid fall in blood myoglobin in massive rhabdomyolysis and acute renal failure. Intensive Care Med. 1994. 20(2). 109-12.

20. Suwanwongse K., Shabarek N. Rhabdomyolysis as a Presentation of 2019 Novel Coronavirus Disease. Cureus. 2020. 12(4). e7561. doi: 10.7759/cureus.7561.

Отримано/Received 27.10.2021
Рецензовано/Revised 05.11.2021
Прийнято до друку/Accepted 16.11.2021

Information about authors
Svystilnyk Victoria, PhD, Associate professor, Department of pediatric neurology and medical and social rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0001-8547-8182
Mihnusheva Olga, Head of the surgery department 2, Kyiv City Pediatric Clinical Hospital 1, Kyiv, Ukraine
Savinova Kateryna, Associate professor, Department of children's and adolescents diseases, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0001-7818-2228

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.

V.O. Svystilnyk[1], O.S. Mihnusheva[2], K.B. Savinova[1]
[1]Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
[2]Kyiv City Pediatric Clinical Hospital 1, Kyiv, Ukraine

Skeletal muscle damage in the course of coronavirus disease (COVID-19) in a pediatric practice. Own supervision: a clinical case

Abstract. ***Background.*** Coronavirus disease (COVID-19) pandemic is still at the heart of healthcare in Ukraine and over the world. The nervous system and other human organs and systems can be affected by pathogenic nature of SARS-CoV-2. We purposed to pay physicians' attention to the diagnosis of skeletal muscle damage, in particular rhabdomyolysis, to avoid possible complications in COVID-19. ***Materials and methods.*** We have examined a group of children with skeletal muscle damage on the background of COVID-19 during 2020–2021. A clinical case from own practice has been presented in the article. ***Results and conclusions.*** The patient, a 15-year-old boy, developed general weakness, severe pain in the right thigh and hip joint, fever 33 days after the acute phase of coronavirus disease. The differential diagnosis was carried out between skeletal muscle damage and osteomyelitis. Diffuse connective tissue diseases, oncohematological disorders, and hepatitis were excluded on the basis of clinical data and examinations. The inflammatory changes in m.iliopsoas, m.obturatorius internus and m.piriformis with abscess formation identified during clinical examination and magnetic resonance imaging, along with high levels of blood transaminases indicated the development of rhabdomyolysis. The detected positive IgG to SARS-CoV-2 confirmed the association of this pathological condition with the previous acute phase of COVID-19. Signs of coagulopathy, anemia in the hemogram simultaneously with the clinical symptoms of rhabdomyolysis confirmed the systemic lesions in the course of coronavirus disease in the child. Timely assessment of clinical symptoms (general weakness, muscle pain) and levels of creatine phosphokinase, transaminases, electrolytes, creatinine, blood urea will help make an early diagnosis of rhabdomyolysis, prescribe adequate therapy and prevent the development of severe complications.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; coronavirus disease; skeletal muscle damage; rhabdomyolysis

INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПРАКТИКУЮЧОМУ НЕВРОЛОГУ
/TO PRACTICING NEUROLOGIST/

УДК 616.832.522 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.7.2021.245562

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

Можливості магнітно-резонансної томографії у ранній діагностиці прогресування м'язових дистрофій

Резюме. *Прогресуючі м'язові дистрофії — це генетично гетерогенна група порушень, які характеризуються прогресуючою м'язовою слабкістю, атрофією м'язів і руховими порушеннями. Це рідкісна група патологій, що являє собою діагностичну проблему в практиці лікаря-невролога. Комбінація клінічних, рентгенологічних і лабораторних методів обстеження відіграє велику роль при постановці правильного діагнозу. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) м'язів використовується для діагностики первинного ураження м'язів, ґрунтуючись на специфічних патернах ураження м'язів. У статті ми коротко обговоримо можливості ранньої діагностики м'язових дистрофій і відзначимо роль МРТ м'язів як високоінформативного діагностичного методу при прогресуючих захворюваннях м'язів.*

Ключові слова: *МРТ м'язів; діагностика; нервово-м'язові захворювання*

Вступ

Прогресуючі м'язові дистрофії є клінічно, генетично і біохімічно гетерогенною групою захворювань незапального характеру, в основі яких лежить первинний дефект м'язових волокон, що супроводжується характерними, але часто непатогномонічними патологічними ознаками [1]. Клінічно вони характеризуються прогресуючою м'язовою слабкістю, атрофією м'язів і руховими порушеннями.

Статистика

Як окремі розлади м'язові дистрофії зустрічаються відносно рідко, але в цілому вони становлять значну частку пацієнтів з нервово-м'язовими захворюваннями. Загальна поширеність всіх м'язових дистрофій — 16,14 на 100 000 [2].

У дорослому віці міотонічна дистрофія є найбільш поширеною формою, зачіпаючи приблизно 10,6 на 100 000 чоловік, а лице-лопатково-плечова м'язова дистрофія зустрічається приблизно в 3,0 на 100 000 чоловік [3]. З кінцівково-поясної м'язової дистрофії (КПМД) рецесивні форми зустрічаються частіше, ніж домінуючі варіанти. Поширеність усіх підтипів КПМД коливається від 4 до 7 на 100 000, залежно від географічного та етнічного походження. Більша частина рецесивних випадків КПМД обумовлена кальпаїнопатіями, дисферлінопатіями і саркогліканопатіями [4, 5]. Поширеність вроджених м'язових дистрофій значно варіюється залежно від регіону. Точкова поширеність коливається від 0,68 до 2,5 на 100 000 чоловік [6, 7].

Лице-лопатково-плечова м'язова дистрофія (FSHD, Ландузі — Дежерина) є м'язовою дистрофією, що виникає як у дітей, так і дорослих пацієнтів. Жінки хворіють в три рази частіше за чоловіків. Mah і співавт. повідомляють про загальну поширеність у всіх вікових групах 3,95 на 100 000 [2]. Norwood по північній частині Великої Британії повідомляє, що FSHD є другою за поширеністю формою прогресуючих м'язових дистрофій, як і дистрофінопатії [6]. У цілому по Європі показник поширеності FSHD становить приблизно 1 на 10 000 [8].

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

Для кореспонденції: Палагута Ганна Володимирівна, аспірант кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, вул. Капушанська, 24, м. Ужгород, 88018, Україна; e-mail: hanna.palahuta@uzhnu.edu.ua; контактний тел.: +38 (094) 847-04-56.
For correspondence: Hanna Palahuta, PhD student of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, "Uzhhorod National University", Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Kapuschanska st., 24, Uzhgorod, 88018, Ukraine; e-mail: hanna.palahuta@uzhnu.edu.ua; contact tel.: +38 (094) 847-04-56.
Full list of authors information is available at the end of the article.

До числа прогресуючих міодистрофій відноситься й окулофарингеальна м'язова дистрофія, яка зустрічається в двох генетичних варіантах: автосомно-рецесивному та автосомно-домінантному. Поширеність по всьому світу — від 0,5 до 1 на 100 000 населення [9].

Автосомно-домінантна дистрофічна міотонія 1-го типу (ДМ1) і дистрофічна міотонія 2-го типу (ДМ2, проксимальна міотонічна міопатія), на відміну від недистрофічної міотонії, є прогресуючими мультисистемними захворюваннями, що характеризуються клінічною тріадою: прогресуючою слабкістю, міотонією і катарактою з раннім початком. Поширеність дистрофічної міотонії в різних популяціях сильно варіюється і різниться між ДМ1 і ДМ2. Theadom і співавт. показали діапазон поширеності ДМ від 0,5 до 18,1 на 100 000 чоловік [10], а метааналіз, проведений Mah і співавт., довів, що поширеність ДМ становила 8,26 на 100 000 [2]. Серед європейців поширеність дистрофічної міотонії оцінена в 12,5 на 100 000 [11].

Статистичні дані щодо поширеності м'язової дистрофії в Україні недостатні. Є окремі дані щодо спінальної м'язової дистрофії (СМА) — 271 дитина, м'язової дистрофії Дюшена — 358 дітей (МОЗ України). Також, за даними Донецького обласного клінічного центру нейрореабілітації за період 2001–2012 рр., зареєстровано 152 дитини з первинним м'язовим захворюванням, 107 — із СМА та 89 дітей — із спадковою мотосенсорною поліневропатією [12].

Методи

Безумовно, важлива роль у діагностиці м'язових дистрофій належить збору анамнезу та клінічному обстеженню пацієнтів. Разом з тим поєднання клінічних ознак і аналіз можливого типу успадкування дозволяють запідозрити конкретні форми м'язової дистрофії та напрямки подальшого дослідження, хоча збіги між генетично відмінними формами ускладнюють діагностичний пошук. Клініцистам все більшою мірою необхідно спиратися на дані патогістологічних і електрофізіологічних досліджень, а також на дані генетики та візуалізаційних методів для більш точної диференціальної діагностики.

Електроміографія (ЕМГ) є значущим методом ранньої діагностики м'язових дистрофій, у тому числі і диференціальної діагностики нервово-м'язової патології, визначення стадії і активності міодистрофічного процесу. При ЕМГ, як правило, виявляються зниження амплітуди потенціалів при достатній їх частоті, а також вкорочення і поліфазний характер потенціалів дії рухових одиниць [1, 3, 13]. Також при деяких формах м'язової дистрофії за даними ЕМГ спостерігаються нейрогенні ознаки (висока амплітуда, поліфазного характеру), які відображають гіпертрофію і спостерігаються частіше при повільно прогресуючих процесах [14, 15]. Крім зазначених змін, при окремих формах міодистрофії спостерігається патологічна спонтанна активність з міотонічними розрядами в окремих м'язах [16]. Таким чином, ЕМГ є перевіреним, добре вивченим і визнаним методом, що дозволяє визначати функціональний стан м'яза, наявність або відсутність поточного патологічного процесу в м'язі, у тому числі наявність первинно-м'язового ураження, однак зміни не мають високої специфічності [17].

Лабораторні методи дослідження, включаючи біохімічний аналіз крові, використовуються при проведенні диференціальної діагностики м'язових дистрофій з іншими нервово-м'язовими захворюваннями, включаючи мітохондріальну, автоімунну, а також ендокринну патологію [18]. Біохімічні методи дослідження дозволяють виявити підвищення активності м'язових ферментів в сироватці, найбільш специфічного — креатинфосфокінази (КФК). Пацієнти з ознаками прогресуючої м'язової слабкості повинні пройти біохімічний скринінг з визначенням показників, що дозволяє виявити показники рабдоміолізу, в тому числі і для проведення диференціальної діагностики м'язових дистрофій з іншими нервово-м'язовими захворюваннями.

Ультразвук (УЗД) — добре розроблений і перевірений метод діагностичної візуалізації при оцінці пацієнтів з підозрою на м'язові розлади [19]. Основним недоліком УЗД є те, що його застосування обмежене поверхневими групами м'язів. Цей ефект стає ще більш вираженим, коли кілька груп м'язів перекриваються [20].

За даними англомовної літератури, використання *магнітно-резонансної томографії (МРТ)* для діагностики, оцінки прогресування м'язової дистрофії та класифікації підтипів отримало велике поширення в останні десятиліття. МРТ м'язів дає нам уявлення щодо багатьох аспектів будови і функції скелетних м'язів. Описані конкретні м'язи, які беруть участь в цих м'язових захворюваннях. Такі специфічні патерни вселяють надію на те, що розподіл змін у м'язах може допомогти в діагностиці захворювання [21].

З огляду на те, що МРТ — неінвазивна методика, її можна багаторазово повторювати, це значно поліпшує якість досліджень при захворюваннях. Використання МРТ для вивчення м'язової дистрофії та виявлення специфічних патернів м'язового залучення може сформулювати діагностичні напрямки, значно скоротити діагностичний пошук. Вагома роль МРТ м'язів в оцінці генетичних захворювань м'язів [22]. Число генів, які викликають м'язову дистрофію, продовжує збільшуватися, і доступність генетичного тестування для цих станів створила потребу в поліпшенні фенотипування цих розладів, щоб оптимізувати вибір генетичних тестів і досліджувати варіанти генів невизначеної значущості [23]. МРТ допомагає клініцисту направляти генетичне тестування у пацієнтів з результатами, що частково збігаються, або неспецифічними клінічними фенотипами.

Поєднання клініко-лабораторних та інструментальних методів, таких як МРТ, може скорочувати діагностичний пошук [21]. Хоча секвенування наступного покоління (NGS) надає безліч генетичних даних, для інтерпретації часто потрібне глибоке фенотипування, включаючи клінічні, лабораторні та візуальні дані.

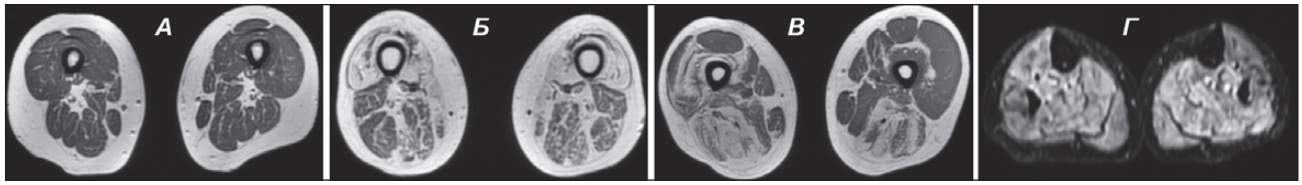


Рисунок 1. Ураження м'язів при різних патологіях: А — вікові зміни; Б — СМА, 3-й тип; В — КПМД, 2В/R2 (DYSF); Г — міозит

В цілому МРТ м'язів має більш високу діагностичну цінність при повільно прогресуючих захворюваннях, при яких вибіркові патерни м'язового залучення можуть бути виявлені протягом тривалого періоду часу [24]. МРТ м'язів можна використовувати як діагностичний інструмент для опису ступеня і характеру ураження м'язів і для визначення локалізації майбутньої біопсії м'язів при необхідності [25–27].

Останніми роками спостерігається стійкий прогрес у виявленні генетичних захворювань м'язів, а також в зусиллях з розробки лікування цих захворювань. Отже, необхідні чутливі й об'єктивні нові методи для виявлення та моніторингу м'язової патології. Магнітно-резонансна томографія пропонує безліч потенційних біомаркерів тяжкості захворювання при м'язовій дистрофії. МРТ м'язів допомагає не тільки у ранній діагностиці захворювання та подальшому спостереженні за його прогресуванням, але й в оцінці ефективності лікування.

МРТ — метод, заснований на отриманні серій зображень у фронтальній і аксіальній площині зрізів з використанням певних імпульсних послідовностей: T1-ЗЗ, T2-ЗЗ, STIR. Ці послідовності допомагають відрізнити м'язову тканину від жирової, набряк і жирову дегенерацію. Особливо важливо застосування правильних послідовностей у випадках, коли є підозри на запальні зміни в м'язовій тканині. Застосування рейтингових шкал візуальної оцінки дистрофічних змін м'язової тканини (Mercuri et al., 2002; Kornblum et al., 2006; Fischer et al., 2008; Lamminen A., 1990; модифікація Jungbluth H. et al., 2004) дозволяє оцінити ступінь дегенерації уражених м'язів (рис. 1).

Нами виконано більш ніж 50 обстежень м'язів пацієнтам як із первинно-м'язовою патологією, так і з нервово-м'язовим типом ураження. На основі нашого досвіду ми розробили протокол МРТ-обстеження пацієнтів із ураженням м'язів, який дозволяє за нетривалий час обстеження отримати максимум інформації для подальшої діагностики. Застосування МРТ м'язів допомогло нам як виявити у наших пацієнтів генетичні форми ураження м'язів, так й діагностувати різні форми вторинних міопатій, зокрема запальні, ендокринні, стероїдні та, в тому числі, хвороби накопичення із залученням м'язів.

Висновки

Прогресуючі м'язові дистрофії відносяться до тяжкокурабельної патології, яка, на жаль, дуже часто пізно діагностується. Тому при перших підозрах на наявність у пацієнта м'язової патології доцільно проводити діагностичні заходи, які включають загальні клінічні обстеження, ЕМГ, генетичне тестування та застосування МРТ м'язів, що дають підставу для призначення терапії.

На жаль, на сьогодні не існує патогенетичної терапії для більшості м'язових дистрофій, а традиційні методи лікування, що ґрунтуються на імунодепресантах, таких як кортикостероїди або протизапальні препарати, спрямовані лише на пом'якшення симптомів. Водночас в останні кілька років з'явились препарати для лікування м'язової дистрофії Дюшена (МДД), спінальної м'язової атрофії (СМА), а також деяких хвороб накопичення з ураженням м'язів (наприклад, хвороба Помпе). Такі препарати, як аталурен для лікування МДД, нусінерсен та рисдиплам для лікування СМА, вже зареєстровані в Україні.

З огляду на високу вартість цих препаратів виникає необхідність розробки ефективного алгоритму верифікації форм м'язових дистрофій, що є дуже важливим не тільки для підтвердження діагнозу в пацієнтів, а і для призначення патогенетичної терапії. Також виникає необхідність контролю за ефективністю лікування. МРТ м'язів може стати як об'єктивним маркером оцінки патогенетичного лікування, так і маркером оцінки прогресування м'язових дистрофій.

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

Список літератури

1. Emery A. The muscular dystrophies. Lancet. 2002. 359. 687-95. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07815-7.

2. Mah J., Korngut L., Fiest K. et al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of the muscular dystrophies. Can. J. Neurol. Sci. 2016. 43(1). 163-177. doi: 10.1017/cjn.2015.311.

3. Mercuri E., Muntoni F. Muscular dystrophies. Lancet. 2013. 381 (9869). 845-60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61897-2.

4. Magri F., Nigro V., Angelini C. et al. The Italian LGMD registry: Relative frequency, clinical features, and differential diagnosis: LGMD Italian registry. Muscle & Nerve. 2017. 55. 55-68. doi: 10.1002/mus.25192.

5. Bushby K. Diagnosis and management of the limb girdle muscular dystrophies. Pract. Neurol. 2009. 9(6). 314-23. doi: 10.1136/jnnp.2009.193938.

6. Norwood F., Harling C., Chinnery P. et al. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. Brain. 2009. 132. 3175-3186. doi: 10.1093/brain/awp236.

7. Darin N., Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. Neuromuscul. Disord. 2000. 10. 1-9. doi: 10.1016/s0960-8966(99)00055-3.

8. Sacconi S., Salviati L., Desnuelle C. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. Biochim. Biophys. Acta. 2014. 1852(4). 607-14. doi: org/10.1016/j.bbadis.2014.05.021.

9. Marsh E., Robinson D. A case of rare recessive oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD) coexisting with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP). Clin. Neurol. Neurosurg. 2008. 110. 525-8. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.02.007.

10. Theadom A., Rodrigues M., Roxburgh R., Balalla S., Higgins C., Bhattacharjee R., Jones K., Krishnamurthi R., Feigin V. Prevalence of Muscular Dystrophies: A Systematic Literature Review. Neuroepidemiology. 2014. 43. 259-268. doi: 10.1159/000369343. doi.org/10.1159/000369343.

11. Thornton C. Myotonic dystrophy. Neurol. Clin. 2014. 32(3). 705. doi: 10.1016/j.ncl.2014.04.011.

12. Евтушенко С., Шаймурзин М., Евтушенко О., Евтушенко И. Нейромышечные заболевания у детей: монография. Донецк: Изд-во «Ноулидж» (донецкое отделение), 2014. 218 с.

13. Katharine M. Bushby and Louise V. Anderson. Methods in Molecular Medicine. Muscular Dystrophy: Methods and Protocols. Ed. by K.M.D. Bushby, L.V.B. Anderson.

14. Rowinska-Marcinska K., Szmidt-Salkowska E., Fidzianska A. et al. Atypical motor unit potentials in Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD). Clin. Neurophysiol. 2005. 116(11). 2520-2527. doi: 10.1016/j.clinph.2005.01.017.

15. Zivari Adab H., Firoozabadi S.M., Chalavi S., Maghooli K. Simulation and analysis of needle electromyogram in Emery-Dreifuss muscular dystrophy by using line source model. Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. 2008. 2008. 338-342. doi: 10.1109/IEMBS.2008.4649159.

16. Petty R., Thomas P., Landon D. Emery-Dreifuss syndrome. J. Neurol. 1986. 233(2). 108-114. doi: 10.1007/BF00313856.

17. Hehir M., Logigian E. Electrodiagnosis of myotonic disorders. Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. 2013. 24(1). 209-220. doi: org/10.1016/j.pmr.2012.08.015.

18. Евтушенко С., Морозова Т., Шестова Е. с соавт. Синдром мышечной гипотонии у новорожденных и детей раннего возраста. Донецк, 2008. 240 с.

19. Pillen S., Arts I.M., Zwarts M.J. Muscle ultrasound in neuromuscular disorders. Muscle Nerve. 2008. 37. 679-693. doi: 10.1002/mus.21015.

20. Pillen S., Keimpema M., Bievelstein R., Verrips A., Kruijsbergen-Raijmann W., Zwarts M. Skeletal muscle ultrasonography: visual versus quantitative evaluation. Ultrasound Med. Biol. 2006. 32. 1315-1321. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2006.05.028.

21. Mercuri E., Pichiecchio A., Allsop J., Messina S., Pane M., Muntoni F. Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: past, present, and future. J. Magn. Reson. Imaging. 2007. 25(02). 433-440. doi: 10.1002/jmri.20804.

22. Leung D. Magnetic resonance imaging patterns of muscle involvement in genetic muscle diseases: a systematic review. J. Neurol. 2017. 264. 1320-1333. doi: 10.1007/s00415-016-8350-6.

23. Straub V., Murphy A., Udd B. 229th ENMC international workshop: limb girdle muscular dystrophies-nomenclature and reformed classification, Naarden, the Netherlands, 17-19 March 2017. Neuromuscul. Disord. 2018. 28. 702-710. doi: 10.1016/j.nmd.2018.05.007.

24. Jungbluth H. Myopathology in times of modern imaging. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2017. 43(01). 24-43. doi: 10.1111/nan.12385.

25. Wattjes M., Kley R., Fischer D. Neuromuscular imaging in inherited muscle diseases. Eur. Radiol. 2010. 20. 2447-2460. doi: 10.1007/s00330-010-1799-2.

26. Ten Dam L., van der Kooi A., Verhamme C., Wattjes M.P., de Visser M. Muscle imaging in inherited and acquired muscle diseases. Eur. J. Neurol. 2016. 23. 688-703. doi: 10.1111/ene.12984.

27. Quijano-Roy S., Carlier R., Fischer D. Muscle imaging in congenital myopathies. Semin. Pediatr. Neurol. 2011. 18. 221-229. doi: 10.1016/j.spen.2011.10.003.

Отримано/Received 02.10.2021
Рецензовано/Revised 21.10.2021
Прийнято до друку/Accepted 28.10.2021

Information about author
Hanna Palahuta, PhD student of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Uzhhorod National University, Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhgorod, Ukraine; e-mail: hanna.palahuta@uzhnu.edu.ua; contact tel.: +38 (094) 847-04-56; https://orcid.org/0000-0001-7348-4390

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

H.V. Palahuta
State Institution of Higher Education "Uzhhorod National University", Regional Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod, Ukraine

Opportunities of MRI in the early diagnosis of the progression of muscular dystrophies

Abstract. Progressive muscular dystrophies are a genetically heterogeneous group of disorders characterized by progressive muscle weakness, muscle atrophy, and movement disorders. This is a rare group of pathologies that presents a diagnostic problem in the practice of a neurologist. The combination of clinical, radiological, and laboratory methods of examination plays an important role in making the correct diagnosis. Magnetic resonance imaging of muscles is used to diagnose primary muscle damage based on specific patterns of muscle damage. In this article, we will briefly discuss the opportunities of early diagnosis of muscular dystrophies and note the role of MRI of muscles as a highly informative diagnostic method in progressive muscle diseases.

Keywords: MRI of muscles; diagnosis; neuromuscular diseases

INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПРАКТИКУЮЧОМУ НЕВРОЛОГУ
/TO PRACTICING NEUROLOGIST/

УДК 616.28–008.14 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.7.2021.245560

Тріщинська М.А., Кононов О.Є.
Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Патогенетичні механізми сенсоневральної втрати слуху в пацієнтів з COVID-19 і методи їх корекції

Резюме. *У статті описані основні патогенетичні механізми розвитку гострої сенсоневральної втрати слуху, у тому числі інфекційного генезу. Розглянуто можливі чинники й механізми розвитку сенсоневральної втрати слуху на фоні коронавірусної інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2. Описані випадки зниження слуху в пацієнтів з COVID-19. Наведений патогенетично обґрунтований терапевтичний підхід у лікуванні таких пацієнтів, що заснований на оптимізації ацетилхолінової нейромедіації в структурах головного мозку, які беруть участь у проведенні й сприйнятті слухового імпульсу.*

Ключові слова: *COVID-19; SARS-CoV-2; гостра сенсоневральна втрата слуху; холіну альфосцерат (L-альфа-гліцерилфосфорилхолін); Медотилін*

Вступ

У 2019 році гостра коронавірусна інфекція, або хвороба (coronavirus disease 2019 (COVID-19)), спричинена SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; коронавірус, що викликає тяжкий гострий респіраторний синдром), поширилася по всьому Китаї, а згодом і в усьому світі. Так, 30 січня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) офіційно оголосила епідемію COVID-19 як надзвичайну ситуацію в галузі охорони здоров'я, що має міжнародне значення [9, 42, 64]. Повідомлялося, що вірус передається через краплі в повітрі й прямий контакт із продовженням періоду інкубації від 2–7 днів до 14 днів [11, 23, 28, 40, 48].

Звертає на себе увагу той факт, що COVID-19 може перебігати безсимптомно приблизно в третині випадків, що прискорює поширення хвороби [8, 36, 59]. Більшість людей, заражених SARS-CoV-2, мали легкі або помірно виражені симптоми ураження органів дихання й одужували, не вимагаючи спеціального лікування. Але в певної частини хворих на COVID-19 розвивалася тяжка пневмонія, що викликала дихальну недостатність і, з великою імовірністю, смерть [5, 9, 42]. Найпоширеніші симптоми, що супроводжують COVID-19, включають лихоманку, кашель, біль у горлі, головний біль, м'язовий біль, діарею і задишку. Також у спектр найпоширеніших симптомів були включені порушення смаку й запаху [37, 46, 53].

Літні люди та люди із соматичними захворюваннями більш сприйнятливі до інфекції і схильні до серйозних наслідків, що можуть бути пов'язані з гострим респіраторним дистрес-синдромом (SARS) і цитокіновим штормом [9, 19, 42].

Відомо, що SARS-CoV-2 викликає такі неврологічні симптоми, як аносмія, зниження смаку, параліч м'язів обличчя, ураження інших черепно-мозкових нервів і гостра сенсоневральна втрата слуху (ГСНВС) [4, 18, 32, 38]. Під час попереднього спалаху SARS-CoV повідомлялося про зв'язок коронавірусної інфекції з втратою нюху й смаку через ураження нервової системи [20, 51]. Жодних повідомлень про ГСНВС, що викликає SARS-CoV, у літературі раніше не з'являлося. З урахуванням літературних даних щодо коронавірус-асоційованої ГСНВС були проведені дослідження, що мали на меті вивчити наявність SARS-CoV-2 у пацієнтів з ГСНВС

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

Для кореспонденції: Тріщинська Марина Анатоліївна, доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: docmarina99@gmail.com; контактний тел.: +38 (067) 7495257
For correspondence: M.A. Trishinska, MD, PhD, Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: docmarina99@gmail.com; contact phone: +38 (067) 7495257
Full list of authors information is available at the end of the article.

під час пандемії. Під час дослідження було виявлено, що єдиним проявом захворювання COVID-19 може бути ГСНВС [46]. Досі невідомо, як впливає COVID-19 на слухову систему — безпосередньо чи опосередковано (виражена запальна реакція або гіпоксія та інтоксикація). Тому це дослідження літератури було проведене для актуалізації проблеми впливу нової вірусної інфекції на слухову систему. Було виявлено, що пацієнти з підтвердженим COVID-19 гірше сприймали сигнал на високих частотах при аудіометричному дослідженні порівняно з особами контрольної групи. Отже, було виявлено, що коронавірусна інфекція може впливати на функцію волоскових клітин, незважаючи на відсутність клінічних проявів інфекції. Механізм цього впливу потребує подальшого вивчення [42].

Гостра сенсоневральна втрата слуху визначається як втрата слуху на 30 дБ і більше щонайменше в трьох послідовних частотах, що розвинулася протягом 3 днів [7]. Це відносно поширена патологія, що спостерігається в усьому світі з частотою 5–160 випадків на 100 000 осіб щороку [16]. У більшості випадків етіологія втрати слуху не встановлюється, але до етіологічних чинників належать різні патології, включно з вірусними, імуноопосередкованими процесами, що запускають оксидативний стрес і оклюзію судин [18, 26, 61].

Кілька вірусів можуть спричинити зниження слуху, зокрема такі, як вірус простого герпесу, цитомегаловірус, вірус імунодефіциту людини, вірус гепатиту, вірус кору, вірус краснухи, паротиту, вірус Lassa та ентеровіруси [18, 38].

Відомо декілька механізмів, які можуть обумовлювати ГСНВС, пов'язану з вірусними інфекціями: неврит кохлеарних нервів, спричинений вірусом; кохлеїт унаслідок вірусної інфекції внутрішнього вуха із залученням вушної раковини, перилімфатичних тканин унаслідок реакції на запальний процес, що виникає в результаті перехресного утворення антигенів до вірусу (автоімунного процесу) [57]. Віруси можуть викликати індукційну втрату слуху внаслідок безпосереднього залучення структур внутрішнього вуха або опосередковано — через спинномозкову рідину [12, 24, 44, 46, 62].

При цьому зниження слуху, викликане цими вірусами, може бути вродженим або набутим, одностороннім або двостороннім. Деякі вірусні інфекції можуть безпосередньо пошкодити структури внутрішнього вуха (волоскові клітини кортієва органа), наприклад кір. Інші можуть викликати запальні реакції, які потім спричиняють вказану симптоматику, а ще інші можуть підвищити сприйнятливість до бактеріальної чи грибкової інфекції, що призведе до зниження слуху або індукції імуноопосередкованого ушкодження [2, 3, 6, 31, 42]. Як правило, викликана вірусом втрата слуху є сенсоневральною, хоча після зараження певними вірусами можна помітити кондуктивну й змішану втрату слуху. Іноді відновлення слуху після цих інфекцій може відбуватися спонтанно [1–3, 6, 42].

Зазвичай віруси викликають сенсоневральну втрату слуху, проте для отосклерозу також запропонована вірусна етіологія. Зараження ВІЛ може призвести до кондуктивної втрати слуху через бактеріальні й грибкові інфекції, що активізуються після імуносупресії, викликаної цим вірусом [13].

Як уже зазначалося, спектр клінічних реакцій на SARS-CoV-2 надзвичайно широкий. Хоча більшість пацієнтів з COVID-19 мають легкі симптоми ураження верхніх дихальних шляхів, а потім одужують, у деяких інфікованих пацієнтів розвиваються пневмонія, гострий респіраторний дистрес-синдром, поліорганна недостатність і смерть. Підказками щодо патогенезу тяжкого COVID-19 можуть бути системне запалення (гіперзапалення, або цитокіновий шторм) і тромбоз (активація коагуляційного гемостазу), що спостерігається в інфікованих пацієнтів. Вважається, що COVID-19 — тяжке мікросудинне захворювання, при якому коронавірусна інфекція активує ендотеліальні клітини, що викликає екзоцитоз, швидку судинну реакцію, яка запускає ендотеліїт, мікросудинне запалення і тромбоз [15]. Як артеріальна, так і венозна тромбоемболія типова для пацієнтів з тяжкою формою COVID-19. Частота венозних тромбоемболічних подій у пацієнтів з COVID-19, які надходять у відділення інтенсивної терапії, становить від 20 до 35 %, глибокий венозний тромбоз був виявлений у 70–100 % пацієнтів, які померли від COVID-19 [35]. Крім того, артеріальний тромбоз, що призводить до інсульту або інфаркту міокарда, трапляється приблизно в 4–6 % пацієнтів з COVID-19, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії. Пацієнти з тяжким COVID-19 часто мають лабораторні результати, які узгоджуються зі станом гіперкоагуляції, що свідчить про поширений тромбоз і фібриноліз, а саме підвищений рівень D-димеру, фактора фон Віллебранда (ФВБ) і фактора VIIIa. У цих пацієнтів також виявляється гіперзапальний стан, або цитокіновий шторм, що характеризується підвищеним рівнем маркерів запалення, таких як С-реактивний білок та інтерлейкін-6, які пов'язані з тяжкістю пневмонії і смертністю [15].

Ушкодження ендотелію є основним механізмом, з яким можна пов'язати запалення й тромбоз при тяжкій формі COVID-19. Автопсія показала, що обидва стани — ендотеліальне запалення (ендотеліїт) і мікросудинний тромбоз — є поширеними, зокрема, у дрібних судинах легень, нирок, серця й печінки [55]. Крім того, рівні ФВБ, що виділяється з ендотеліальних клітин після пошкодження судин, і Р-селектину, який також виділяється з активованих ендотеліоцитів, помітно підвищені в пацієнтів з COVID-19 [25, 27]. Високий рівень ФВБ, підвищений рівень Р-селектину, мікросудинний тромбоз і запалення мікросудин можуть бути універсальними механізмами тромботичних ускладнень при COVID-19 [45]. Вважається, що SARS-CoV-2 викликає унікальну ендотеліальну відповідь, ендотеліальний екзоцитоз, який одночасно активує два паралельні шляхи — мікросудинне запалення й мікросудинний тромбоз, що в кінцевому підсумку призводить до гіперзапалення й дифузного тромбозу, характерних для тяжкого COVID-19. Екзоцитоз — це швидка секреторна реакція

на ушкодження, пов'язана з різноманітними агоністами рецепторів на поверхні ендотеліальних клітин, що викликає злиття ендотеліальних гранул з ендотеліальною мембраною і вивільнення вмісту гранул у кров [15]. Ендотеліальні гранули містять ФВБ, Р-селектин та інші прозапальні цитокіни. Під час екзоцитозу ендотеліальні клітини вивільняють ФВБ, який опосередковує активізацію тромбоцитів і залучення їх до агрегації. Додатково в результаті екзоцитозу ендотеліальні клітини експресують Р-селектин, він опосередковує прилипання лейкоцитів до судинної стінки. Р-селектин і ФВБ не лише зберігаються разом у гранулах, вони також взаємодіють, сприяючи тромбозу. Синергетичний зв'язок між Р-селектином і ФВБ може призвести до паралельної активації запального й тромботичного процесів, що характерні для тяжких випадків COVID-19 [15].

Існує кілька механізмів, за допомогою яких SARS-CoV-2 може активувати ендотеліальний екзоцитоз. Перша можливість полягає в тому, що SARS-CoV-2 безпосередньо активує екзоцитоз, зв'язуючись з ендотеліальною поверхнею через рецептор, такий же, як для ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ-2). Друга можливість полягає в тому, що SARS-CoV-2 діє опосередковано, викликаючи прозапальну реакцію, яка, у свою чергу, активує екзоцитоз. Третя можливість полягає в тому, що SARS-CoV-2 безпосередньо проникає в ендотеліальні клітини й активує їх. Ендотеліальний екзоцитоз активує лейкоцити й прилипання тромбоцитів до капілярів, що веде до мікросудинної обструкції, мікротромбозу й запалення судин [15]. Усе це, а також системна гіпоксія внаслідок ураження легень, стає основою для розвитку гіпоксії та ішемії в нервових структурах і рецепторах слухового апарату.

Хоча темпи досліджень нового коронавірусу, SARS-CoV-2, вражаюче швидкі, ми ще багато не знаємо про збудник. Одним з актуальних питань є потенційні довгострокові наслідки для здоров'я людей, які перехворіли. Наприклад, унаслідок дії коронавірусу може розвиватися тривала або, можливо, постійна аносмія [30]. Також можуть бути довгострокові наслідки для здоров'я для різних органів поза дихальною системою [41]. Загальновідомо, що віруси, які викликають кір і паротит, можуть спричинити втрату слуху. Також ураження слухового нерва може бути пов'язане із синдромом Гієна — Барре, останній має відому асоціацію з коронавірусом [49].

Слід зауважити, що звуко-вестибулярні симптоми на фоні COVID-19 були різноманітними й включали втрату слуху (кондуктивну й сенсоневральну), шум у вухах, ротаційне запаморочення, зовнішній отит і невизначений біль у вусі [33].

Обговорення

Сучасні дані свідчать про необхідність тестування за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для виявлення SARS-CoV-2 у пацієнтів, які перебувають в амбулаторних умовах оториноларингологічної клініки з єдиним проявом COVID-19 — сенсоневральною втратою слуху.

Важливим наслідком ідентифікації COVID-19 як етіологічного чинника ГСНВС є вибір правильної стратегії лікування, максимальні шанси на клінічне одужання й мінімальний ризик ускладнень. Кортикостероїди відіграють ключову роль у лікуванні ГСНВС [29]. З іншого боку, при інфекції, що спричинена новим вірусом, як і при багатьох інших вірусних інфекціях, використання кортикостероїдів може бути пов'язане з ризиком збільшення тяжкості захворювання й спричиняє затримку вірусного кліренсу [46, 58].

З огляду на неврологічну тропність SARS-CoV-2 існує кілька повідомлень, що стосуються багатьох неврологічних проявів, але не ГСНВС. L. Mao і співавт. [37] повідомили про пацієнтів, які мали лише неспецифічні неврологічні симптоми: запаморочення, атаксію або інсульт без розладів функції нюху або смаку; невралгію через ураження периферичного відділу черепного нерва. Автор наголосив на необхідності високого рівня пильності й оцінки неврологічних проявів у контексті епідемії SARS-CoV-2 для ранньої діагностики й профілактики поширення інфекції. Той самий підхід може застосовуватися і до тих, хто має ГСНВС як єдиний симптом [22, 43]. В одному спостереженні за хворими на COVID-19 в одного з п'яти (20 %) пацієнтів були симптоми ГСНВС без попередніх факторів ризику щодо втрати слуху. Цей результат важливий тим, що він показує: інфіковані пацієнти також можуть виявлятися в клініках із симптомами, які відрізняються від визначених у літературі раніше [46].

Була переглянута література згідно з бажаними елементами пошуку для систематичного огляду й метааналізу (PRISMA) [21, 34, 42, 47, 50]. Систематичний огляд літератури був проведений з використанням бази даних EMBASE і PubMed з 1950 р. по липень 2020 р. за такими ключовими словами, як: «втрата слуху», «COVID-19», «коронавірус», «сенсоневральна втрата слуху». Незважаючи на значну кількість публікацій про COVID-19 і клінічні прояви, пов'язані з вірусом, бракує даних відносно взаємозв'язку між COVID-19 і порушенням слуху. Втрата слуху й шум у вухах — симптоми, що були помічені в пацієнтів як з COVID-19, так і з вірусом грипу [60, 63]. Перший випадок, коли згадується сенсоневральна втрата слуху в SARS-CoV-2-позитивного пацієнта, був у квітні 2020 р. [50]. Були описані ще два випадки гострої сенсоневральної втрати слуху в SARS-CoV-2-позитивних пацієнтів з відсутністю проблем зі слухом в анамнезі [21, 47]. У дослідженні O. Kilic і співавт. [34] проводили ПЛР у п'ятьох пацієнтів із сенсоневральною втратою слуху. У одного з п'яти пацієнтів було виявлено SARS-CoV-2, і пацієнти не мали інших нових симптомів, крім ГСНВС. Слід зазначити, що чутливість SARS-CoV-2-тестування за допомогою ПЛР сильно відрізняється залежно від тесту — нещодавній огляд літератури показав чутливість методу від 32 до 98 % залежно від місця і якості зразка, стадії захворювання й розмноження та кліренсу вірусу [56]. Отже, можливо, що ще більша частка хворих із сенсоневральною втратою слуху, яких спостерігали O. Kilic і співавт., була інфікована SARS-CoV-2. Нарешті, M. Mustafa та співавт.

[42] виміряли затриману викликану отоакустичну емісію (ЗВОАЕ) у 20 пацієнтів без симптомів COVID-19, які були SARS-CoV-2-позитивними, і 20 контрольних пацієнтів і виявили, що SARS-CoV-2-позитивні пацієнти мали суттєво гірші високочастотні пороги чистої аудіометрії та амплітуди ЗВОАЕ. Це вказує на потенційний взаємозв'язок між COVID-19 і кохлеарним ураженням. Результати дослідження показали, що інфекція COVID-19 мала шкідливий вплив на волоскові клітини равлика. Більше того, відсутність основних симптомів не гарантує здорову кохлеарну функцію. Пошкодження зовнішніх волоскових клітин асоціюється зі зменшеною амплітудою ЗВОАЕ в тестовій групі порівняно з контрольною групою [42].

Незважаючи на невелику кількість досліджень, важливо розглянути можливість взаємозв'язку між COVID-19 і ГСНВС. Гістопатологічні дослідження пацієнтів із ГСНВС показали втрату волоскових і підтримуючих клітин кортієвого органа без запального клітинного інфільтрату, припускаючи, що патологія ідіопатичної ГСНВС може бути пов'язана з клітинним стресом [39]. Відомо, що SARS-CoV-2 зв'язується з рецепторами АПФ-2, які присутні на альвеолярних епітеліальних клітинах та ендотеліоцитах. Нещодавно також було виявлено, що він виявляється в епітелії клітин середнього вуха, а також stria vascularis і спіральних гангліях в інфікованих мишей [52]. Крім того, SARS-CoV-2 викликає запальний процес і збільшення рівня цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини, інтерлейкін-1 та інтерлейкін-6 [54]. Пряме проникнення в равлик і запалення, що спричиняють стресовий стан волоскових клітин, — це механізми, що можуть бути залучені при стійкій сенсоневральній втраті слуху й можуть мати значення у випадку SARS-CoV-2-інфекції. Враховуючи поширеність вірусу в популяції і значну захворюваність на втрату слуху, важливо дослідити цю проблему в майбутньому [14, 26].

Досі не зрозуміло, чим характеризуються випадки втрати слуху й шуму у вухах безпосередньо внаслідок дії SARS-CoV-2-інфекції або які диференційні ознаки порівняно з багатьма можливими причинами втрати слуху, пов'язаними з ототоксичною дією [17] місцевих або системних інфекцій, судинних розладів та автоімунних захворювань [10, 33].

Пошкодження слухової системи, що є вторинними відносно вірусних інфекцій, як правило, є інтракохлеарними; однак деякі віруси можуть впливати і на стовбур мозку, а саме слухові ядра й внутрішньомозкові шляхи. Механізми ураження периферичної слухової системи можуть включати пряме вірусне пошкодження кортієвого органа, стрії vascularis або спірального ганглія; імуноопосередковані пошкодження, коли імунною системою пацієнта формуються антитіла проти експресованих вірусом білків (цитомегаловірус); та імунодефіцит, що призводить до вторинної бактеріальної інфекції вуха (до вірусу кору ефективність імунітету людини варіабельна) [1, 42].

Отже, надзвичайно важливою є не тільки своєчасна діагностика етіологічного чинника для призначення патогенетичного лікування. На нинішньому етапі розвитку науки ми не завжди можемо вплинути на пусковий механізм, але можемо підвищити адаптивні властивості слухової системи, нервових структур, зважаючи на універсальні механізми розвитку процесу ушкодження, навіть незалежно від причини. При цьому важливо мати у своєму арсеналі універсальні препарати, які дають сприятливий ефект без суттєвих побічних впливів. Так, коли припускається ураження периферичних і/або центральних структур слухової системи, доцільним є використання препаратів з мембраностабілізуючою і трофічною дією за рахунок балансування нейромедіації ацетилхоліну, зокрема препарату холіну альфосцерату (СА) Медотилін.

Холіну альфосцерат (L-альфа-гліцерилфосфорилхолін), напівсинтетичне похідне фосфатидилхоліну, є поширеним попередником ацетилхоліну в мозку [65]. Як повідомляється, СА покращує пам'ять і пізнання в пацієнтів з хворобою Альцгеймера та інсультом [65]. Його нейропротекторні ефекти були зареєстровані в експериментальних моделях не тільки з хворобою Альцгеймера, але й інсульту та черепно-мозкової травми. Крім того, у кількох дослідженнях повідомлялося про спрямований вплив СА на когнітивні функції [65]. Слід зауважити, що ацетилхолін є еферентним нейромедіатором у медіальному оливокохлеарному ядрі, що секретується в зовнішні волоскові клітини для еферентного гальмування. Отримана в результаті гіперполяризація зовнішніх волоскових клітин дозволяє розрізняти звуки на тлі фонового шуму й мати диференційовану частотну роздільну здатність [65]. Крім того, з огляду на більш високий рівень центральної слухової обробки порівняно з медіальними колінчастими тілами, у слуховому таламусі кодування, відкривання «воріт» і передача слухової інформації слуховій корі й лімбічним структурам відбувається також за участі ацетилхоліну [65]. Що підтверджує наше припущення про надзвичайно важливе значення оптимізації ацетилхолінової нейромедіації та обміну для підтримки в належному стані функції слухової системи й когнітивної сфери.

Беручи до уваги холінергічну нейромедіацію в таламокортикальних нейронах медіального колінчастого тіла, які відіграють ключову роль як основні синаптичні станції в центральній слуховій обробці, а також зв'язок між погіршенням слуху й зниженням пізнання, ми припускаємо, що СА сприятиме покращенню розпізнавання мовлення в пацієнтів із ГСНВС, а також сприятиме відновленню втраченої слухової функції в цілому, що може запобігти хронізації процесу, наскільки це можливо. У нашій країні препарат СА присутній на ринку під торговою назвою Медотилін.

Висновки

Слід пам'ятати, що неспецифічні симптоми, такі як ГСНВС, можуть бути єдиною ознакою, за допомогою якої можна розпізнати COVID-19. Усвідомлення такого неспецифічного дебюту в пацієнтів з COVID-19 має вирішальне значення в цей пандемічний період для запобігання поширенню інфекції шляхом ізоляції і вчас-

ного початку лікування, спрямованого на COVID-19, та уникнення потенційно шкідливого лікування ГСНВС, що включає преднізолон [46].

Понад 1 з 10 дорослих людей із COVID-19 повідомляють про зміну стану функції слуху під час опитування через вісім тижнів після виписки з лікарні. Як зазначалось у нашому систематичному огляді, є необхідність у якісних дослідженнях для визначення гострих і тимчасових наслідків COVID-19, а також віддалених ризиків для вестибулокохлеарної системи. Спостереження за пацієнтами після COVID-19 може дати нам цінну інформацію про наслідки цього руйнівного захворювання [33].

Більше того, COVID-19 може мати шкідливий вплив на функцію кохлеарних волоскових клітин, незважаючи на те, що хвороба перебігала безсимптомно. Механізм цієї дії потребує подальших досліджень [42].

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Abramovich S., Prasher D.K. Electrocochleography and brainstem potentials in Ramsay Hunt syndrome. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1986. 112(9). 925-8.

2. Adler S.P. Congenital cytomegalovirus screening. Pediatr. Infect. Dis. J. 2005. 24(12). 1105-6.

3. Al Muhaimeed H., Zakzouk S.M. Hearing loss and herpes simplex. J. Trop. Pediatr. 1997. 43(1). 20-4.

4. Almufarrij I., Uus K., Munro K.J. Does Coronavirus Affect the Audio-Vestibular System? A Rapid Systematic Review. International Journal of Audiology. 2020. 59(7). 487-491. doi: 10.1080/14992027.2020.1776406.

5. Arabi Y.M., Balkhy H.H., Hayden F.G., Bouchama A., Luke T., Baillie J.K. et al. Middle East respiratory syndrome. N. Engl. J. Med. 2017. 37. 584-94.

6. Budzilovich G.N., Lieberman A.N. Herpes zoster oticus and facial paralysis (Ramsay Hunt syndrome). Clinicopathologic study and review of literature. J. Neurol. Sci. 1973. 20(2). 149-59.

7. Byl F.M. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. Laryngoscope. 1984. 94. 647-61.

8. Cao Y., Liu X., Xiong L., Cai K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. J. Med. Virol. 2020. doi: http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25822.

9. Cao Q.-D., Hong Z.-S., Tan Y.-Y., Chen S.-D., Jin H.-J., Tan K.-S., Wang D.-Y. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status. Mil. Med. Res. 2020. 7. 11. https://www.researchgate.net/publication/339925460_The_origin_trasmission_and_clinical_therapies_on_coronavirus_disease_2019_COID19_outbreak_an_update on the status, Accessed date: 3 April 2020.

10. Carfì A., Bernabei R., Landi F. Persistent Symptoms in Patients after Acute COVID-19. Journal of the American Medical Association. 2020. 9. doi: 10.1001/jama.2020.12603.

11. Carlos W.G., Dela Cruz C.S., Cao B., Pasnick S., Jamil S. Novel Wuhan (2019-nCoV) coronavirus. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2020. 201. P7-8. doi: http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2014P7.

12. Cashman K.A., Wilkinson E.R., Zeng X., Cardile A.P., Facemire P.R., Bell T.M. et al. Immunemediated systemic vasculitis as the proposed cause of sudden-onset sensorineural hearing loss following lassa virus exposure in cynomolgus macaques. mBio. 2018. 9. e01896-e1918.

13. Chandrasekhar S.S., Connelly P.E., Brahmbhatt S.S., Shah C.S., Kloser P.C., Baredes S. Otologic and audiologic evaluation of human immunodeficiency virus infected patients. Am. J. Otolaryngol. 2000. 21(1). 1-9.

14. Chandrasekhar S.S., Tsai Do B.S., Schwartz S.R. et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss (update) executive summary. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2019. 161. 195-210.

15. Lowenstein C.J., Solomon S.D. Severe COVID-19 is a Microvascular Disease. Circulation. 2020. 142. 1609-1611. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050354.

16. Chen X., Fu Y.-Y., Zhang T.-Y. Role of viral infection in sudden hearing loss. J. Int. Med. Res. 2019. 47. 2865-72.

17. Ciorba A., Corazzi V., Skarzynski P.H., Skarzynska M.B., Bianchini C., Pelucchi S., Hatzopoulos S. Don't Forget Ototoxicity During the SARS-CoV-2 (Covid-19) Pandemic. International Journal of Immunopathology and Pharmacology. 2020. 34. 1-3. doi: 10.1177/2058738420941754.

18. Cohen B.E., Durstenfeld A., Roehm P.C. Viral causes of hearing loss: a review for hearing health professionals. Trends Hear. 2014. 18. doi: 10.1177/2331216514541361.

19. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: Increased transmission in the EU/ EEA and the UK — seventh update, 25 March 2020. Stockholm: ECDC, 2020. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2020.

20. de Haro-Licer J., Roura-Moreno J., Vizitiu A., González-Fernández A., González-Ares J.A. Long term serious olfactory loss in colds and/or flu. Acta Otorrinolaringol. Esp. 2013. 64. 331-8.

21. Degen C., Lenarz T., Willenborg K. Acute profound sensorineural hearing loss after COVID-19 pneumonia. Mayo Clin. Proc. 2020. 95. 1801-3.

22. Desforges M., Favreau D.J., Brison E., Desjardins J., Meessen-Pinard M., Jacomy H. et al. Human coronavirus: respiratory pathogens revisited as infectious neuroinvasive, neurotropic, and neurovirulent agents. CRC Press, 2013. P. 93-122.

23. Duarte R., Furtado I., Sousa L., Carvalho C.F.A. The 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): novel virus. old challenges. Acta Med Port 2020. doi: http://dx.doi.org/10.20344/amp.13547.

24. Esaki S., Goshima F., Kimura H., Ikeda S., Katsumi S., Kabaya K., et al. Auditory and vestibular defects induced by experimental labyrinthitis following herpes simplex virus in mice. Acta Otolaryngol 2011. 131. 684-91.

25. Escher R., Breakey N., Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. Thromb Res. 2020. 190. 62. doi: 10.1016/j. thromres.2020.04.014.

26. Koumpa F.S., Forde C.T., Manjaly J.G. Sudden irreversible hearing loss post COVID-19. BMJ Case Rep. 2020. 13. e238419. doi: 10.1136/bcr-2020-238419.

27. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., Chang C.H., Zhang H., Bahel P., Baluha A., Bar N., Bona R.D., Burns A.J. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. Lancet Haematol. 2020. 7. e575-e582. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.

28. Gralinski L.E., Menachery V.D. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. Viruses. 2020. 12. 135.

29. Hara J.H., Zhang J.A., Gandhi K.R., Flaherty A., Barber W., Leung M.A. et al. Oral and intratympanic steroid therapy for idio-

pathic sudden sensorineural hearing loss. Laryngoscope Investig. Otolaryngol. 2018. 3. 73-7.

30. Hopkins C., Surda P., Whitehead E., Kumar B.N. Early Recovery following New Onset Anosmia during the COVID-19 Pandemic — An Observational Cohort Study. Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery. 2020. 49. 1-6. doi: 10.1186/s40463-020-00423-8.

31. Karosi T., Konya J., Petko M., Sziklai I. Histologic otosclerosis is associated with the presence of measles virus in the stapes footplate. Otol. Neurotol. 2005. 26(6). 1128-33.

32. Kennedy P.G. Herpes simplex virus type 1 and Bell's palsy — a current assessment of the controversy. J. Neurovirol. 2010. 16. 1-5.

33. Munro K.J., Uus K., Almufarrij I., Chaudhuri N., Yioe V. Persistent self-reported changes in hearing and tinnitus in post-hospitalisation COVID-19 cases. International Journal of Audiology. 2020. DOI: 10.1080/14992027.2020.1798519.

34. Kilic O., Kalcioglu M.T., Cag Y. et al. Could sudden sensorineural hearing loss be the sole manifestation of COVID-19? An investigation into SARS-COV-2 in the etiology of sudden sensorineural hearing loss. Int. J. Infect. Dis. 2020. 97. 208-11.

35. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D., Kant K.M., Kaptein F.H.J., van Paassen J., Stals M.A.M., Huisman M.V. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. Thromb. Res. 2020. 191. 148-150. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.

36. Lai C.C., Shih T.P., Ko W.C., Tang H.J., Hsueh P.R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. Int. J. Antimicrob. Agents. 2020. 55. 105924.

37. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020. e201127.

38. Mateer E.J., Huang C., Shehu N.Y., Paessler S. Lassa fever-induced sensorineural hearing loss: a neglected public health and social burden. PLoS Negl. Trop. Dis. 2018. 12. e0006187.

39. Merchant S.N., Adams J.C., Nadol J.B. Pathology and pathophysiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Otol. Neurotol. 2005. 26. 151-60.

40. Morse J.S., Lalonde T., Xu S., Liu W.R. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. ChemBioChem. 2020. 21. 730-8.

41. Munro K.J. Coronavirus: Why We're Investigating the Long-term Impact on Hearing. 2020. https://theconversation.com/coronavirus-why-were-investigating-the-long-term-impact-on-hearing-139702.

42. Mustafa M.W.M. Audiological Profile of Asymptomatic COVID-19 PCR-Positive Cases. American Journal of Otolaryngology. 2020. 41(3). 102483. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102483.

43. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment of the novel coronavirus pneumonia (Trial version 7). 2020. http://www.nhc.gov.cn/yzyg.j/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7-f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf [Accessed 03 March 2020].

44. Nomura Y., Kurata T., Saito K. Cochlear changes after herpes simplex virus infection. Acta Otolaryngol. 1985. 99. 419-27.

45. O'Sullivan J.M., Gonagle D.M., Ward S.E., Preston R.J.S., O'Donnell J.S. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. Lancet Haematol. 2020. 7. e553-e555. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30215-5.

46. Kilica O., Kalcioglua M.T., Cagb Y., Tuysuza O., Pektasc E., Caskurlub H., Cetind F. Could sudden sensorineural hearing loss be the sole manifestation of COVID-19? An investigation into SARS-COV-2 in the etiology of sudden sensorineural hearing loss. International Journal of Infectious Diseases. 2020. 97. 208-211.

47. Rhman S.A., Wahid A.A. COVID-19 and sudden sensorineural hearing loss: a case report. Otolaryngol Case Reports. 2020. 16. 100198.

48. Rubin E.J., Baden L.R., Morrissey S., Campion E.W. Medical journals and the 2019-nCoV outbreak. N. Engl. J. Med. 2020. 382. 866.

49. Sedaghat Z., Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. Journal of Clinical Neuroscience: official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia. 2020. 76. 233-235. doi: 10. 1016/j.jocn.2020.04.062.

50. Sriwijitalai W., Wiwanitkit V. Hearing loss and COVID-19: a note. Am. J. Otolaryngol. 2020. 41. 102473.

51. Suzuki M., Saito K., Min W.P., Vladau C., Toida K., Itoh H. et al. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. Laryngoscope. 2007. 117. 272-7.

52. Uranaka T., Kashio A., Ueha R. et al. Expression of ACE2, TMPRSS2, and furin in mouse ear tissue. bioRxiv. 2020.

53. Vaira L.A., Salzano G., Deiana G., De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. Laryngoscope. 2020. doi: http://dx.doi.org/10.1002/lary.28692.

54. Vallamkondu J., John A., Wani W.Y. et al. SARS-CoV-2 pathophysiology and assessment of coronaviruses in CNS diseases with a focus on therapeutic targets. Biochim. Biophys Acta Mol. Basis Dis. 2020. 1866. 165889.

55. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020. 395. 1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

56. Watson J., Whiting P.F., Brush J.E. Interpreting a COVID-19 test result. BMJ. 2020. 369. m1808.

57. Wilson W.R. The relationship of the herpesvirus family to sudden hearing loss: a prospective clinical study and literature review. Laryngoscope. 1989. 96. 870-7.

58. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance V 1.2.13 March 2020, WHO reference number: WHO/2019-nCoV/clinical/2020.4. 2020.

59. Wu D., Wu T., Liu Q., Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know [published online ahead of print, 2020 Mar 12]. Int. J. Infect. Dis. 2020. 94. 44-8. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.004.

60. Xia et al. Impact of anxiety associated with COVID-19 on tinnitus. http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.02.2014553 2v1.external-links.html.

61. Yamasoba T., Kikuchi S., Higo R. et al. Sudden sensorineural hearing loss associated with slow blood flow of the vertebrobasilar system. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 1993. 102. 873-7.

62. Yun N.E., Ronca S., Tamura A., Koma T., Seregin A.V., Dineley K.T. et al. Animal model of sensorineural hearing loss associated with lassa virus infection. J. Virol. 2015. 90. 2920-7.

63. Zayet S., Kadiane-Oussou N'dri J., Lepiller Q. et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on

Nord Franche-Comte cluster. Microbes Infect. 2020. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.016. [Epub ahead of print: 16 Jun 2020].

64. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N. Engl. J. Med. 2020. 382. 727-33.

65. Na G., Kwak S.H., Jang S.H., Noh H.E., Kim J., Yang Sand Jung J. Supplementary Effect of Choline Alfoscerate on Speech Recognition in Patients with Age-Related Hearing Loss: A Prospective Study in 34 Patients (57 Ears). Front. Aging Neurosci. 2021. 13. 684519. doi: 10.3389/fnagi.2021.684519.

Отримано/Received 13.10.2021
Рецензовано/Revised 26.10.2021
Прийнято до друку/Accepted 01.11.2021

Information about authors
M.A. Trishinska, MD, PhD, Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: docmarina99@gmail.com; contact phone: +38 (067) 7495257
O.Ye. Kononov, PhD, Associate Professor at the Department of Department of Family Medicine and Outpatient Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; phone: +38 (097) 4720123

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.

M.A. Trishinska, O.Ye. Kononov
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Pathogenetic mechanisms of sensorineural hearing loss in patients with COVID-19 and methods for their correction

Abstract. The article describes the main pathogenetic mechanisms of acute sensorineural hearing loss, including that caused by infection. Possible risk factors and mechanisms of development of sensorineural hearing loss against the background of coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 virus are considered. Cases of hearing loss in patients with COVID-19 have been described. The pathogenetically substantiated therapeutic approach to the treatment of such patients is presented, it is based on the optimization of acetylcholine neurotransmission in the brain structures involved in the conduction and perception of the auditory impulse.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; acute sensorineural hearing loss; choline alfoscerate (L-alpha-glycerylphosphorylcholine); Medotilin

[1] Холинергическая коррекция у пациентов с травматическими и ишемическими поражениями головного мозга // Медицина неотложных состояний. – 2011. – №7-8 (38-39). [2] Інструкція препарату Медотилін.

МЕДОТИЛІН. Показання. Гострий період тяжкої черепно-мозкової травми з переважно стовбуровим рівнем ушкодження. Дегенеративно-інволюційні мозкові психоорганічні синдроми або вторинні наслідки цереброваскулярної недостатності, тобто первинні та вторинні порушення розумової діяльності у пацієнтів літнього віку, які характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації. Зміни в емоційній та поведінковій сфері: емоційна нестабільність, дратівливість, байдужість до навколишнього середовища; псевдомеланхолія у пацієнтів літнього віку. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-яких інших допоміжних речовин лікарського засобу. Психотичний синдром, тяжке психомоторне збудження. Період вагітності. Період годування грудьою. **Діти.** Досвід застосування холіну альфосцерату дітям відсутній. **Побічні реакції.** Зазвичай холіну альфосцерат добре переноситься навіть при тривалому застосуванні. Можливі реакції у місці введення. Протягом перших діб або тижнів лікування можуть виникати такі прояви побічних реакцій: тривога, ажитація, безсоння. Можливе виникнення нудоти, зниження артеріального тиску, головний біль. Можливі реакції гіперчутливості, включаючи висипання, свербіж, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, почервоніння шкіри. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л., Румунія. **Заявник.** УОРЛД МЕДИЦИН ЛТД. *ЗАТВЕРДЖЕНО. Наказ МОЗ України №2069 від 09.09.2020 р. РП №UA/14716/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Питання та інформація щодо фармаконагляду за тел.: +38 097 693 71 18 / farmaconadzor@biaktina.ua*

WORLD MEDICINE Pharmaceutical Company
Тел.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua
www.worldmedicine.ua

Поверни **ВІЛЬНИЙ РУХ** у життя

АЗАГІЛІН®

РАЗАГІЛІН

- Препарат вибору для початкової терапії хвороби Паркінсона[1]
- Підсилює дію леводопи в комбінованій терапії[2]
- Вироблено в Європі (Галенікум Хелс, С.Л., Іспанія)[3]

acino

Швейцарські стандарти якості

UA-AZAH-IMI-102021-015

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Азагілін® (Azahilin). Склад: діюча речовина: разагілін; 1 таблетка містить 1,44 мг разагіліну тартрату, який відповідає 1 мг разагіліну. Допоміжні речовини: трегалози дигідрат, крохмаль прежелатинізований, кремнію діоксид колоїдний безводний, кислота лимонна безводна, тальк, кислота стеаринова, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза. **Лікарська форма.** Круглі плоскі таблетки білого або майже білого кольору. **Фармакотерапевтична група.** Протипаркінсонічні препарати. Інгібітори моноамінооксидази типу В. Код АТХ N04B D02. **Фармакологічні властивості.** Разагілін є потужним і необоротним селективним інгібітором моноамінооксидази В (МАОВ), що може спричинити підвищення позаклітинного рівня дофаміну у мозку. **Показання.** Монотерапія при ідіопатичному паркінсонізмі або як ад'ювантна терапія (із застосуванням леводопи) з коливаннями кінцевої дози. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Супутня терапія іншими інгібіторами МАО (у тому числі лікарськими засобами та рослинними зборами, наприклад такими, що містять звіробій продірявлений) або петидином (перерва між відміною разагіліну та початком терапії цими препаратами повинна становити не менше 14 днів). Тяжка печінкова недостатність. **Побічні реакції.** Грип, карцинома шкіри, лейкопенія, алергія, депресія, галюцинації, головний біль, кон'юнктивіт, запаморочення, стенокардія, риніт, метеоризм, дерматити, біль у кістках та м'язах, біль у шиї, артрити, потяги до сечовипускання, гарячка, стомлюваність, зниження апетиту, патологічні сновидіння, дискінезія, дистонія, синдром зап'ястного каналу, порушення мозкового кровообігу, риніт, ортостатична гіпотензія, біль у животі, запор, нудота та блювання, сухість у роті, біль у шиї, зниження маси тіла, випадкові падіння. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ГАЛЕНІКУМ ХЕЛС, С.Л./GALENICUM HEALTH, S.L.
Р.П. МОЗ України: № UA/17013/01/01. Наказ МОЗ України від 07.11.2018 № 2032. Повна інформація знаходиться в 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.

1. Parkinson Study Group. A controlled trail of rasagiline in early PD: the TEMPO study. Arch Neurol. 2004;59:1937-43. 2. Адаптовано: Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Rasagiline as anadjunct to levodopa in patients with PD and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily study): a randomized, double blind, parallel-group trial. Lancet. 2005: 365:947-54. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Азагілін. Р. П. МОЗ України: № UA/17013/01 /01; Наказ МОЗ України від 07.11.2018 № 2032

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

INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Сучасний підхід до лікування розгорнутої та пізньої стадій хвороби Паркінсона: комбінована терапія разагіліном і леводопою

Резюме. *Хвороба Паркінсона — це хронічне нейродегенеративне захворювання головного мозку, яке характеризується прогресуючою загибеллю дофамінергічних нейронів у чорній субстанції, що призводить до зниження вмісту ендогенного дофаміну. На розгорнутій та пізній стадії хвороби Паркінсона, що проявляється наростанням моторних та немоторних симптомів, обмеженням мобільності, постуральною нестійкістю, доводиться вдаватися до комбінації леводопи з іншими протипаркінсонічними препаратами, що посилюють та/або подовжують її дію. У даний час із препаратами леводопи найчастіше комбінують інгібітор МАО-В разагілін, що на фармацевтичному ринку України представлений препаратом Азагілін. Докази ефективності разагіліну у хворих на хворобу Паркінсона з моторними флуктуаціями отримані у двох великих рандомізованих клінічних дослідженнях — PRESTO і LARGO. Разагілін зменшував період «виключення», збільшував тривалість денного періоду «включення» без виражених дискінезій, а також зменшував інші показники моторики — тремор, ригідність, брадикінезію, прояви феномену застигань і постуральної нестійкості. При цьому прийом разагіліну не супроводжувався серйозними небажаними явищами в поєднанні з леводопою.*

Ключові слова: *хвороба Паркінсона; разагілін; леводопа; комбінована терапія*

Хвороба Паркінсона (ХП) є поширеним нейродегенеративним захворюванням, що зустрічається переважно в пацієнтів старшого віку. Середній вік початку ХП становить 60 років, із віком поширеність і захворюваність на ХП збільшується, у популяції віком понад 60 років від ХП страждають від 1 до 2 % населення, понад 80 років — 4 % [3].

Хвороба Паркінсона — це хронічне захворювання головного мозку, для якого характерна прогресуюча загибель дофамінергічних нейронів у чорній субстанції, що призводить до зниження вмісту ендогенного дофаміну [1]. Проявами хвороби Паркінсона є гіпокінезія, тремор спокою, підвищення м'язового тонусу за пластичним типом і розвиток постуральної нестійкості на більш пізніх етапах захворювання [2]. На додаток до рухових симптомів ХП також супроводжується неруховими проявами, що включають вегетативні порушення, розлади сну, депресію, психози та деменцію [3].

Золотим стандартом симптоматичної терапії ХП залишаються препарати леводопи, застосування яких дозволяє продовжити активне життя пацієнтів та збільшити їх виживання приблизно на третину. Проте лікування препаратами леводопи супроводжується розвитком моторних флуктуацій та дискінезій, які пов'язані як із особливостями фармакокінетики та фармакодинаміки леводопи, так і з процесом нейродегенерації, що призводить до критичного зниження нігростріарних закінчень. Імовірність розвитку флуктуацій збільшується з тривалістю лікування леводопою, її добовою та кумулятивною дозою, тривалістю та тяжкістю самого захворювання [6]. Моторні флуктуації розвиваються приблизно в 50 % осіб уже в перші 3–5 років після початку лікування леводопою, а через 10 років терапії леводопою — більше ніж у 80 % пацієнтів [5].

Тому на розгорнутій та пізній стадії ХП доводиться вдаватися до комбінації леводопи з іншими протипаркінсонічними препаратами, що посилюють та/або подовжують її дію. У даний час із препаратами леводопи найчастіше комбінують інгібітор МАО разагілін [7].

Механізм дії інгібіторів моноаміноксидази при хворобі Паркінсона: фокус на разагілін

Моноаміноксидаза (МАО) є ключовим ферментом метаболізму моноамінів, відіграє важливу роль у функціонуванні моноамінергічних систем і служить мішенню для нейропсихотропних засобів. МАО типу

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

А в основному забезпечує окиснювальне дезамінування норадреналіну й серотоніну. МАО-В метаболізує фенілетиламін, але не діє на норадреналін і серотонін. Тирамін і дофамін приблизно однаковою мірою метаболізуються обома формами МАО [8]. Однак у МАО-В є дві основні переваги при лікуванні ХП: по-перше, у базальних гангліях відношення ізоформ МАО-В і МАО-А становить 80 : 20 на користь МАО-В, по-друге, МАО-В практично не впливає на метаболізм їжі, яка містить тирамін, тоді як інгібування МАО-А при одночасному її вживанні супроводжується побічними ефектами у вигляді гіпертонічних кризів та інших периферичних адренергічних симптомів [10].

Механізм дії інгібіторів МАО-В полягає в гальмуванні розпаду дофаміну, який, зокрема, виділився в синапс, що призводить до посилення дофамінергічної передачі. При ХП, а також із віком активність МАО-В підвищується, що є підставою для застосування цього класу засобів. В експерименті було показано, що інгібітор МАО-В підвищує продукцію дофаміну після прийому леводопи і сприяє посиленню його вивільнення, таким чином, він може посилювати ефект леводопи [8].

Першим селективним інгібітором МАО-В, що став застосовуватися при ХП, був селегілін. У 1970–1980-х роках він досить широко використовувався в клінічній практиці, особливо у зв'язку з припущенням про наявність у нього нейропротективного ефекту [9]. Однак нейропротективний ефект селегіліну в дослідженні DATATOP підтвердити не вдалося, а симптоматичний ефект виявився невеликим, особливо при моторних флуктуаціях. Крім того, селегілін метаболізується до L-метамфетаміну і L-амфетаміну, з якими пов'язують такі небажані ефекти, як тахікардія, артеріальна гіпертензія та інгібування нейропротективної активності основного препарату [11].

У даний час цей препарат застосовується досить рідко, що пов'язано з появою препарату наступного покоління — разагіліну, який за своєю активністю в кілька разів перевершує селегілін, будучи незворотним інгібітором МАО-В.

Разагілін — селективний незворотний інгібітор МАО-В другого покоління, який блокує моноаміноксидазу приблизно в 5–10 разів сильніше, ніж селегілін, і характеризується вираженою нейропротективною активністю *in vitro* [12]. Метаболічний профіль разагіліну більш сприятливий порівняно з профілем селегіліну: основний метаболіт разагіліну (1-(R)-аміноіндан) не впливає на антиапоптотичні властивості препарату і не має симпатоміметичного ефекту.

Максимальна концентрація разагіліну в плазмі крові досягається менше ніж через годину після прийому; препарат добре проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Завдяки незворотному характеру МАО-В тривалість ефекту разагіліну не лімітована періодом напівжиття, тому немає потреби в його частому прийомі. Тому разагілін приймають один раз на добу в дозі 1 мг. Цей факт у поєднанні з тим, що для разагіліну не потрібен період титрування, однаково можливий прийом із їжею і натще, а також не потрібні зміни дозування в літніх осіб, значно спрощує відповідні схеми лікування й підвищує комплаєнтність хворих [13].

Разагілін у комбінації з леводопою: обґрунтування застосування на розгорнутій та пізній стадіях хвороби Паркінсона

Основою лікування ХП, як і раніше, є препарати леводопи, що залишається найефективнішим протипаркінсонічним засобом, який рано чи пізно доводиться призначати кожному пацієнту з ХП. Тим не менше головною проблемою тривалої терапії препаратами леводопи є розвиток у більшості хворих моторних флуктуацій та дискінезій, які пов'язані як із короткою дією препарату, так і з перебігом дегенеративного процесу [14].

Імовірність розвитку флуктуацій збільшується з тривалістю лікування леводопою та тривалістю самого захворювання [15]. Після 4–6 років лікування леводопою моторні флуктуації розвиваються у 30–50 % пацієнтів, а через 10 років терапії леводопою — у 60–85 % пацієнтів [14]. У 15-річному Сіднейському дослідженні частота флуктуацій до кінця дослідження досягла 96 % [16]. Таким чином, рано чи пізно моторні флуктуації в тому чи іншому вигляді розвиваються практично у всіх пацієнтів, які приймають леводопу.

Особливо високим ризик розвитку моторних флуктуацій є в пацієнтів із раннім початком ХП: коливання ефекту леводопи розвиваються більше ніж у 90 % із них уже в перші 3 роки після початку лікування леводопою [9, 14]. На ймовірність розвитку флуктуацій впливають також тяжкість захворювання, тривалість лікування леводопою і її кумулятивна доза [15]. Так, у дослідженні ELLDOPA на тлі 40-тижневого прийому леводопи у відносно високій дозі (600 мг/добу) флуктації виявлялися майже в 30 % пацієнтів [17]. Флуктуації моторних функцій доповнюються флуктуаціями немоторних проявів і дискінезіями, що посилює їх дезадаптуючий вплив. На розгорнутій і пізній стадіях захворювання флуктуації стають одним із найбільш важливих факторів, що обмежують життєдіяльність і погіршують якість життя пацієнтів [18].

Для корекції флуктуацій пропонувалися різні методи, що передбачають оптимізацію схеми прийому леводопи: збільшення частоти прийому препарату леводопи або застосування препарату леводопи з уповільненим вивільненням, додавання до леводопи іншого засобу, що подовжує її ефект (наприклад, інгібітора КОМТ або агоніста дофамінових рецепторів) [20]. Проте в багатьох пацієнтів при застосуванні цих заходів окремо або в комбінації не вдається досягти бажаного ефекту.

Тому зберігається потреба в нових лікарських засобах, здатних коригувати флуктуації й робити ефект препаратів леводопи більш стабільним і передбачуваним. До таких препаратів відноситься інгібітор МАО-В разагілін, що знижує катаболізм дофаміну й подовжує дію

в головному мозку ендогенного дофаміну та дофаміну, що утворюється з леводопи [19].

Попередні дані про ефект разагіліну в комбінації з леводопою у хворих на пізніх стадіях ХП були отримані в невеликому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні 2000 року [25]. Було показано, що разагілін у дозі 0,5–1 мг на добу є цілком безпечним і в цілому добре переноситься хворими при додаванні до леводопи. Визначалася чітка тенденція до більш вираженого поліпшення стану хворих, які приймали разагілін з леводопою, порівняно з групою плацебо, що стало підставою для ініціації більших міжнародних мультицентрових досліджень.

Разагілін та леводопа: доведена ефективність комбінованої терапії на розгорнутій та пізній стадіях хвороби Паркінсона

Ефективність разагіліну у хворих на ХП була підтверджена у великій кількості міжнародних багатоцентрових рандомізованих досліджень, головними з яких є LARGO і PRESTO.

Дослідження PRESTO проводилося в 57 центрах США й Канади і включало 472 хворих [22]. Тривалість дослідження становила 26 тижнів. Хворі були рандомізовані на три групи. 164 пацієнти додатково до препаратів леводопи приймали разагілін у дозі 0,5 мг 1 раз на добу, 149 пацієнтів — 1 мг 1 раз на добу, 159 пацієнтів приймали плацебо.

У дослідження залучалися пацієнти з тривалістю періоду «виключення» не менше ніж 2,5 години на день, незважаючи на оптимальну протипаркінсонічну терапію (прийом леводопи не менше 3 разів на день, не включаючи прийому в нічний час). Добова доза леводопи становила 750–821 мг. Під час дослідження дозволяли прийом інших протипаркінсонічних препаратів у стабільній дозі, за винятком селегіліну й толкапону. У перші 6 тижнів дослідження можна було знижувати дозу леводопи при появі або посиленні дискінезій або повертати її до колишнього рівня, після чого доза леводопи повинна була залишатися стабільною.

Первинною кінцевою точкою ефективності була зміна вихідного рівня середнього загального добового часу «виключення», що розраховувався за щоденниками пацієнтів. Вторинною кінцевою точкою було загальне клінічне враження дослідника про поліпшення, виміряне за глобальною шкалою, яка включала 7 балів в діапазоні від «значно покращився» до «без змін» і до «значно погіршився», а також зміни порівняно з вихідним рівнем за UPDRS за шкалою активності в повсякденному житті і якість життя за шкалою PDQUALIF. Додатковими кінцевими точками були: зміни порівняно з базовим рівнем загального середнього денного часу «включення» і «виключення» за шкалою Schwab і England ADL і часу «включення» за UPDRS за шкалою активності в повсякденному житті.

Первинний статистичний аналіз показав, що між вихідним рівнем і 26-м тижнем пацієнти, які отримували плацебо, зменшили середню добову дозу леводопи ± стандартне відхилення на 12 ± 142 мг, у той час як пацієнти, які отримували разагілін 0,5 мг/добу, знизили свої дози на 32 ± 122 мг, а пацієнти, які отримували 1 мг/добу разагіліну, знизили прийом леводопи приблизно на 36 ± 133 мг. Більшість пацієнтів приймали інші протипаркінсонічні препарати, включаючи агоністи дофаміну, ентакапон і амантадин [22].

Протягом періоду лікування середній загальний денний час «виключення» зменшився порівняно з вихідним рівнем на 1,85 год (29 %) у пацієнтів, які отримували разагілін 1 мг/добу, 1,41 год (23 %) — при прийомі 0,5 мг/добу разагіліну та 0,91 год (15 %) — при прийомі плацебо. Пацієнти, які отримували разагілін в дозі 1 мг/добу, мали на 0,94 год менше часу «виключення» на день порівняно з плацебо. Відмінності порівняно з вихідним рівнем між групами зберігалися протягом усього періоду лікування.

Порівняно з плацебо на тлі прийому разагіліну відзначено вірогідне збільшення щоденної активності під час «виключення», зниження вираженості усіх симптомів паркінсонізму — гіпокінезії, ригідності, тремору, постуральної нестійкості і порушення ходьби в періоді «включення», оцінюваних за шкалою UPDRS [22].

Оцінка якості життя за шкалою PDQUALIF також показала перевагу призначення разагіліну, відзначалася тенденція до поліпшення якості життя в пацієнтів, які отримували разагілін.

Другим великим дослідженням, що продемонструвало перевагу комбінованої терапії разагіліном і леводопою, було дослідження LARGO тривалістю 18 тижнів, яке проводилося в 74 центрах Європи, Ізраїлю та Аргентини і включало 687 пацієнтів [13]. Дизайн LARGO передбачав наявність трьох паралельних груп, в одній із яких пацієнти приймали разагілін в дозі 1 мг (n = 231), у другій — ентакапон 200 мг із кожним прийомом леводопи (n = 227), у третій — плацебо (n =229). У дослідження включалися пацієнти з тривалістю періоду «виключення» не менше ніж 2,5 години на день, незважаючи на оптимальну протипаркінсонічну терапію (прийом леводопи не менше 3 разів на день, не включаючи прийому в нічний час). Добова доза леводопи в дослідженні LARGO становила 697–722 мг. Під час дослідження допускався прийом інших протипаркінсонічних препаратів у стабільній дозі, у тому числі селегіліну, толкапону та ентакапону.

На тлі прийому разагіліну 1 мг/добу загальна тривалість періоду «виключення» протягом доби зменшилася на 1,85 год, тоді як при прийомі плацебо — на 0,91 год. Число пацієнтів, у яких відзначене клінічно значуще поліпшення (зниження загальної тривалості періоду «виключення» протягом доби не менше ніж на 1 год), становило 51 %, тоді як у групі, що приймала плацебо, — 32 %. Разагілін значною мірою збільшував тривалість денного періоду «включення» без виражених дискінезій, а також покращував інші досліджувані комплексні показники моторики — тремор, ригідність, брадикінезію, прояви феномену застигань і постуральної нестійкості.

У рамках дослідження LARGO оцінювалася здатність разагіліну зменшувати вираженість застигань при ходьбі. Застигання являють собою минущі епізоди блокади здійснюваного довільного руху тривалістю кілька секунд. Найчастіше застигання виникають під час ходьби, в результаті хворий зупиняється «як укопаний», його «ноги приростають до підлоги», незважаючи на значні зусилля, він не може зрушити з місця. Застигання відносяться до числа найбільш інвалідизуючих симптомів ХП, які часто призводять до падінь. Більшість сучасних протипаркінсонічних засобів можуть впливати на застигання лише опосередковано, за рахунок зменшення періоду «виключення», що далеко не завжди допомагає поліпшити рухливість пацієнта [23].

Початково епізоди застигання були відзначені у 278 пацієнтів, включених в дослідження LARGO. На тлі прийому разагіліну 1 мг/добу відзначено статистично вірогідне зниження вираженості застигань (різниця з плацебо за відповідним пунктом UPDRS становила –0,16 бала на користь разагіліну, $p < 0,05$). Оцінка за опитувальником FGQ, призначеним для дослідження застигань при ходьбі, на тлі прийому разагіліну знизилася на 1,17 бала (на тлі прийому плацебо — на 0,48 бала, $p < 0,05$) [13].

Причому результати аналізу ефективності були аналогічними в обох групах активного лікування у літніх (> 70 років) і молодих (< 70 років) пацієнтів. Для пацієнтів, які отримували разагілін, різниця порівняно з плацебо становила 0,79 год в групі молодих пацієнтів і 0,76 год — у групі літніх, що вказує на схожість між цими групами [13].

Разагілін добре переносився і показав профіль безпеки, аналогічний такому в групі плацебо. Важливо відзначити, що препарат однаково добре переносився в групі хворих похилого віку (≥ 70 років), без ознак почастішання галюцинацій, що є загальною проблемою для агоністів дофаміну. Не було зареєстровано жодних побічних ефектів від дофамінергічного лікування, таких як аномальна денна сонливість, нудота або набряк ніг [13].

Хоча в дослідженні LARGO не проводилося прямого порівняння разагіліну й ентакапону, дизайн дослідження і практично рівні вихідні дані груп пацієнтів, які приймали разагілін і ентакапон, дозволили зіставити результати, отримані на тлі прийому двох препаратів. Перш за все слід зазначити, що обидва препарати при додаванні до леводопи приблизно однаково зменшували тривалість періоду «виключення», збільшували тривалість періоду «включення», збільшували повсякденну активність у період «виключення», зменшували вираженість основних симптомів паркінсонізму в період «включення». У цьому дослідженні оцінка за III моторною частиною шкали UPDRS в період «виключення» на тлі прийому разагіліну виявилася статистично вірогідно нижчою, ніж на тлі прийому плацебо, тоді як на тлі прийому ентакапону істотних відмінностей порівняно з плацебо не відзначено. При оцінці переносимості встановлено, що деякі побічні ефекти при прийомі ентакапону відзначалися дещо частіше, ніж при прийомі разагіліну, зокрема діарея, нудота, дискінезії, галюцинації, порушення сну [25].

Автори досліджень LARGO і PRESTO дійшли висновку, що як додаткова терапія до леводопи разагілін 1 мг/день значно скорочував загальний денний час «виключення» і значно поліпшував загальний клінічний стан за даними шкали UPDRS в частині активності в повсякденному житті, а також поліпшував оцінку за моторною субшкалою UPDRS під час «виключення» і під час «включення» порівняно з плацебо у пацієнтів з розгорнутою та пізньою стадією ХП. Таким чином, пероральний разагілін як додаткова терапія до леводопи являє собою ефективний варіант лікування дорослих пацієнтів із ХП.

Ці дані були підтверджені результатами метааналізу, проведеного D.Q. Jiang et al. (2020), у якому порівнювалася ефективність разагіліну та леводопи і монотерапії леводопою. У метааналіз були включені 14 рандомізованих контрольованих досліджень, 2531 пацієнт із розгорнутою та пізньою стадією ХП [25].

У метааналізі було з'ясовано, що комбінована терапія призводила до вірогідно більшого зниження загального бала за шкалою UPDRS порівняно з монотерапією леводопою. Крім того, у групі з комбінованою терапією були вірогідно більше знижені бали частини II цієї шкали (повсякденна активність) та частини III цієї шкали (моторні функції) порівняно з монотерапією. Комбінація препаратів вірогідно краще зменшувала добовий час «виключення» порівняно з монотерапією. Обидва види лікування не впливали на добовий час «включення».

Автори зробили висновок про те, що комбінована терапія разагіліном і леводопою перевершувала монотерапію леводопою щодо зниження загального бала за шкалою UPDRS, балів за підшкалами цієї шкали і добового часу «виключення». Більше того, обидва види лікування були однакові щодо безпеки й переносимості.

Разагілін у клінічних рекомендаціях

На підставі результатів досліджень у 2005 році разагілін схвалений для застосування при ХП у Європі, а у 2006 році — у США. У цих країнах разагілін застосовується як на ранній стадії ХП, дозволяючи відстрочити призначення леводопи і тим самим відсунути момент розвитку флуктуацій, так і у хворих з уже розвиненими флуктуаціями — на розгорнутій і пізній стадіях ХП — для їх корекції [20, 26].

Американська академія неврології, розробляючи рекомендації з лікування моторних флуктуацій у хворих на ХП і ґрунтуючись на даних проведених рандомізованих клінічних досліджень, віднесла разагілін до препаратів, ефективність яких при флуктуаціях доведена найбільш переконливо (рівень доказовості А) [26].

Висновки

1. Хвороба Паркінсона — хронічне прогресуюче захворювання головного мозку, переважно пов'язане з дегенерацією дофамінергічних нейронів чорної субстанції, що проявляється поєднанням гіпокінезії з ригідністю,

тремором спокою, постуральною нестійкістю, психічними і вегетативними розладами. Хоча існуючі засоби лікування хвороби Паркінсона, що мають переважно симптоматичну дію, зменшують вираженість основних рухових проявів захворювання і навіть дозволяють відстрочити настання інвалідизації і летального результату, вони не здатні запобігти розвитку пізніх стадій захворювання з їх численними як моторними, так і немоторними проблемами, які погано піддаються корекції.

2. До лікарських засобів, здатних коригувати флуктуації і робити ефект препаратів леводопи більш стабільним і передбачуваним, належить інгібітор МАО-В разагілін, який знижує катаболізм дофаміну і подовжує дію в головному мозку ендогенного дофаміну та дофаміну, що утворюється з леводопи.

3. Переконливі докази ефективності разагіліну у хворих на ХП з моторними флуктуаціями отримані в двох великих РКД — PRESTO і LARGO. Разагілін зменшував період «виключення», збільшував тривалість денного періоду «включення» без виражених дискінезій, а також зменшував інші досліджувані комплексні показники моторики — тремор, ригідність, брадикінезію, прояви феномену застигань і постуральної нестійкості.

4. Результати порівняння разагіліну та ентакапону в дослідженні LARGO продемонстрували, що деякі побічні ефекти при прийомі ентакапону відзначалися дещо частіше, ніж при прийомі разагіліну, зокрема діарея, нудота, дискінезії, галюцинації, порушення сну.

5. Американська академія неврології, розробляючи рекомендації з лікування моторних флуктуацій у хворих на ХП і ґрунтуючись на даних проведених рандомізованих клінічних досліджень, віднесла разагілін до препаратів, ефективність яких при флуктуаціях доведена найбільш переконливо (рівень доказовості А).

Список літератури

1. Jellinger K.A. Recent developments in the pathology of Parkinson's disease. J. Neural Transm. 2002. 62 (Suppl.). 347-376.

2. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М., 2006. 256 с.

3. De Lau L.M., Breteler M.M. Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2006. 5. 525-35.

4. Карабанов А.В., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Разагилин в начальной стадии болезни Паркинсона: результаты сравнительного контролируемого исследования эффективности препарата в параллельных группах больных. Нервные болезни. 2012. № 3.

5. Parkinson Study Group: Pramipexole vs. levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. JAMA. 2000. 284. 1931-1938.

6. Rascol O., Korczyn A., De Deyn P.P., Lang A. Incidence of dyskinesias in a 10-year naturalistic follow-up of patients with early Parkinson's disease (PD) initially receiving ropinirole comparedwith L-dopa. Mov. Disord. 2005. 20 (Suppl. 10). S63.

7. Рудакова А.В., Левин О.С. Фармакоэкономические аспекты комбинированной терапии развернутой стадии болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии. 2017. № 6. Вып. 2.

8. Youdim M.B.H., Riederer P.F. Monoamine oxidase A and B ingibitors in Parkinson's disease. In: Koller W.C., Melamed E. (eds). Parkinson's disease and related disorders. Edinburg: Elsevier, 2007. P. 93-120.

9. Шток В.Н., Федорова Н.В. Лечение паркинсонизма. М., 1997.

10. Lewitt P.A. MAO-B inhibitor know-how: back to the pharm. Neurology. 2009 Apr. 14. 72(15). 1352-7.

11. Bar-Am O., Amit T., Youdim M.B. Aminoindanand hydroxyaminoindan, metabolites of rasagilineand ladostigil, respectively, exert neuroprotectiveproperties in vitro. J. Neurochem. 2007. 103. 500-08.

12. Chen J.J., Ly A.V. Rasagiline: A second-generation monoamine oxidase type B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease. Am. J. Health Syst. Pharm. 2006. 63. 915-928.

13. Rascol O. et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. Lancet. 2005. 365. 947-54.

14. Левин О.С. Развитие моторных флуктуаций у больных с различными стадиями болезни Паркинсона. Атмосфера. Нервные болезни. 2005. 1. 10-16.

15. Hauser R.A., McDermott M.P., Messing S. et al. Factors associated with development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease. Arch. Neurol. 2006. 63. 1756-1760.

16. Hely M.A., Morris J.G., Reid W.G. et al. Sydney multicenter study of Parkinson's disesase. Mov. Disord. 2005. 20. 190-199.

17. Parkinson Study Group. Levodopa and progression of Parkinson disease. New Engl. J. Med. 2004. 351. 2498-2508.

18. Левин О.С. Современные подходы к диагностике и терапии флуктуаций при болезни Паркинсона. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. 12. 74-80.

19. Youdim M.B., Riederer P.F. A review of the mechanisms and role of monoamine oxidase inhibitors in Parkinson's disease. Neurology. 2004. 63. S32-S35.

20. Horstink M., Tolosa E., Bonuccelli U. et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the EFNS and MDS-ES. Part II: late (complicated) Parkinson's disease. Eur. J. Neurol. 2006. 13. 1186-1202.

21. Rabey J.M., Sagi I., Huberman M. Rasagaline mesylate, a new MAO-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease: a double-bling study as adjunctive therapy to levodopa. Clin. Neuropharmacology. 2000. 6. 224-230.

22. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. Arch. Neurol. 2005. 62. 241-248.

23. Panisset M. Freezing of gait in Parkinson's disease. Neurol. Clin. 2004. 22. 53-62.

24. Maruyama W., Youdim M.B., Naoi M. Antiapoptotic properties of rasagiline, N-propargylamine-1(R)-aminoindan, and its optical (S)-isomer, TV1022. Ann. NY Acad. Sci. 2001 Jun. 939. 320-9.

25. Jiang D.Q., Wang H.K., Wang Y. et al. Rasagiline combined with levodopa therapy versus levodopa monotherapy for patients with Parkinson's disease: a systematic review. Neurol. Sci. 2020 Jan. 41(1). 101-109.

26. Pahwa R., Factor S.A., Lyons K.E. et al. Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2006. 66. 983-995

UA-LEVC-PUB-112021-027

Підготувала Тетяна Чистик

Chistyk T.

Modern approach to the treatment of advanced and late-stage Parkinson's disease: combined therapy with rasagiline and levodopa

Abstract. Parkinson's disease is a chronic neurodegenerative brain disease characterized by progressive death of dopaminergic neurons in the substantia nigra, which leads to a decrease in endogenous dopamine. In the advanced and late stages of Parkinson's disease, which is manifested itself in an increase in motor and non-motor symptoms, limited mobility, postural instability, it is necessary to resort to a combination of levodopa with other antiparkinsonian drugs that enhance and/or prolong its effect. Currently, levodopa preparations are most often combined with the MAO inhibitor-B rasagilin, which is represented on the pharmaceutical market of Ukraine by the drug Azagilin. Evidence for the efficacy of rasagiline in patients with Parkinson's disease with motor fluctuations was obtained in two large randomized clinical trials — PRESTO and LARGO. Rasagilin reduced the period of "off" time, increased the duration of the daily period of "on" time without pronounced dyskinesia, and also improved other motor skills — tremor, rigidity, bradykinesia, manifestations of the phenomenon of "hardening" and postural instability. At the same time, taking rasagiline was not accompanied by serious adverse events in combination with levodopa.

Keywords: Parkinson's disease; rasagiline; levodopa; combined therapy

INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Арлеверт® — доведена ефективність і безпека лікування запаморочень

Запаморочення — суб'єктивний симптом, що супроводжує перебіг цілої низки захворювань різних органів і систем організму. Скарги хворих на запаморочення зустрічаються приблизно у 12 % від загальної кількості випадків у неврологічній практиці. Причиною запаморочення є дисбаланс сенсорної інформації, що надходить від основних аферентних систем, які забезпечують просторову орієнтацію — вестибулярну, зорову й пропріоцептивну. Велике значення мають також порушення центральної обробки інформації та еферентної ланки рухового акта. Запаморочення значно погіршує якість життя хворого, обмежуючи його активність у повсякденному житті, змушуючи його бути залежним від сторонньої допомоги. Через це проблема запаморочення стає дедалі актуальнішою як у соціальному, так і в медичному аспектах.

3 листопада 2021 року відбувся австро-німецький вебінар «Сучасні проблеми в лікуванні запаморочення», у рамках якого були розглянуті найпоширеніші причини даної патології, а також основні шляхи її лікування із застосуванням комбінованого препарату Арлеверт® (низькодозова комбінація цинаризин + дименгідринат), ефективність і безпеку якого доведено численними дослідженнями.

З доповіддю «Захворюваність, тягар і лікування запаморочення» виступив доктор медицини Frank Waldfacher (Ерлангенський медичний університет, Німеччина).

Патофізіологічною основою виникнення запаморочення є неузгодженість діяльності вестибулярної, зорової і пропріоцептивної систем, що відбувається на різних рівнях нервової системи. Залежно від рівня ураження виділяють периферичне, центральне вестибулярне запаморочення і їх комбінацію.

Периферичне вестибулярне запаморочення виникає при ураженні структур внутрішнього вуха — сенсорних елементів півколових каналів, присінка, а також вестибулярного ганглію і VIII пари черепних нервів. Центральне вестибулярне запаморочення може бути викликане порушенням зв'язків між вестибулярними ядрами в стовбурі мозку, мозочком, медіальним поздовжнім пучком, окоруховими ядрами та їх власними шляхами, при патології вестибулоспінальних і вестибулоретикулярних трактів, зв'язків з корою головного мозку.

Найбільш поширеною формою периферичної вестибулопатії є доброякісне пароксизмальне позиційне запаморочення (ДППЗ), обумовлене появою в півколових каналах отолітових частинок, які вільно переміщуються або (рідше) фіксуються на купулі ампулярного рецептора. Під дією гравітації ці частинки викликають рух купули півколового каналу, що і є причиною запаморочення, яке нерідко виникає при зміні положення голови, тривалістю від 30 с до 1 хв.

Другою за частотою причиною, що призводить до вестибулярного запаморочення, є хвороба Меньєра — ідіопатичне захворювання внутрішнього вуха, що характеризується періодичними нападами системного запаморочення, шумом у вухах і розвитком нейросенсорної приглухуватості. Його патогенез пояснюють формуванням так званого ендолімфатичного гідропсу — стану, обумовленого підвищенням тиску ендолімфи, що заповнює перетинчастий лабіринт внутрішнього вуха. Такі запаморочення більш тривалі — можуть зберігатися до кількох годин, супроводжуватися нудотою і блюванням.

Гостра дисфункція лабіринту — третя за частотою причина гострого вестибулярного запаморочення після ДППЗ і хвороби Меньєра. Може бути односторонньою або білатеральною, що виникає внаслідок ураження трьох півколових каналів або одного з них. Гостра дисфункція лабіринту проявляється раптовим і тривалим нападом системного запаморочення, що супроводжується нудотою, блюванням і порушенням рівноваги. Тривалість запаморочення коливається від кількох годин до кількох діб.

Рідше до вестибулярного запаморочення призводить синдром дегісценції кісткової стінки верхнього півколового каналу, зумовлений вродженою або набутою його аномалією. Вестибулярна пароксизмія — захворювання, викликане нейроваскулярною компресією присінково-завиткового нерва, що виявляється короткими нападами вестибулярного запаморочення.

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

Причиною вестибулярного запаморочення при центральних вестибулопатіях може бути як інфаркт, так і ішемічна транзиторна атака в артеріях вертебрально-базилярної системи, інфаркт мозочка або нижнього відділу стовбура мозку. Крім того, напади вестибулярного запаморочення центрального генезу можуть виникати при скроневій епілепсії, базилярній і вестибулярній мігрені. Тригером соматоформного вестибулярного запаморочення є дія психогенних чинників.

Загальне ураження центральної і периферичної вестибулярної системи спостерігається в пацієнтів похилого віку. У Німеччині воно має назву мультимодального запаморочення, або пресбівестибулопатії. Її причинами можуть бути порушення функції ока, ураження кори головного мозку, мозочка, стовбура мозку, лабіринту.

Діагностичними критеріями пресбівестибулопатії, що виникає в пацієнтів віком від 60 років, є наявність двох і більше симптомів, які зберігаються понад три місяці, до яких належить постуральний дисбаланс або нестійкість, порушення ходи, хронічне запаморочення й падіння, що повторюються.

Помірна двостороння периферична вестибулярна гіпофункція має бути підтверджена такими показниками, як зниження або відсутність вестибуло-окулярного рефлексу півколових каналів, зафіксоване у вигляді:

— двостороннього патологічного показника співвідношення швидкості руху очей і голови менше за 0,6 при дослідженні вестибуло-окулярного рефлексу горизонтальних півколових каналів з використанням відеоімпульсного тесту або методики накладання склеральних електродів;

— зниження відповіді в калоричному тесті — сума максимальних значень швидкості повільної фази ністагму при бітермальній калоризації на кожній стороні менше за 6°/с;

— зниження ВОР горизонтальних півколових каналів менше за 0,1 при виконанні тесту синусоїдального обертання (0,1 Гц, V_{max} = 50–60°/с).

При цьому клінічна картина захворювання не відповідає іншій патології.

В епідеміологічному дослідженні, проведеному в Німеччині (Corrales et al., 2016), було встановлено, що поширеність пресбівестибулопатії становить 23,8 % (2,1 млн осіб похилого віку). Також було виявлено, що показник смертності в таких хворих значно вищий — 9,0 %, тоді як у здорових пацієнтів він відповідає 2,6 %.

У дослідженні Strupp et al. (2020) було виявлено, що в літніх пацієнтів запаморочення найчастіше пов'язані з розвитком доброякісної периферичної пароксизмальної вестибулопатії — 17,1 %, соматоформної/фобічної вестибулопатії — 15,0 %, центрально-периферичної вестибулопатії — 12,1 %, вестибулярної мігрені — 11,4 % або хвороби Меньєра — 10,1 %.

Усі вестибулярні запаморочення супроводжуються значним порушенням якості життя хворих: викликають нестійкість при ходьбі, хиткість ходи, падіння і пов'язані з ними ушкодження. Вони зменшують мобільність пацієнтів, призводять до соціальної ізоляції, підвищують смертність. Тому важливе значення надається своєчасному ефективному лікуванню, спрямованому на усунення причин і симптомів запаморочення.

Лікування вестибулопатій, як периферичних, так і центральних, має бути комплексним. Використовуються нефармакологічні методи (адаптаційна терапія), хірургічне лікування, медикаментозна терапія, фізіотерапевтичне лікування й психотерапія. Препарати, що застосовуються в терапії вестибулопатій, поділяються на седативні й неседативні. До седативних лікарських засобів належать нейролептики, бензодіазепіни, до неседативних — низькі дози дименгідринату (до 120 мг на добу), цинаризину (до 60 мг на добу), флунаризин, бетагістин.

При доброякісному пароксизмальному позиційному запамороченні застосовують позиційні вправи, за відсутності ефекту — низькодозову комбінацію цинаризину й дименгідринату (Арлеверт®). Для усунення нападів при хворобі Меньєра використовують кортикостероїди, для їх профілактики — бетагістин, комбінацію цинаризину/дименгідринату.

Прим. ред.: *за даними нещодавнього довгостроковогo мультицентрового подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження (Christine Adrion et al. British Medical Journal. 2016. 352), ефективність бетагістину при хворобі Меньєра не відрізнялася від плацебо.*

Основною метою лікування лабіринтів є відновлення функції лабіринту (на 50 %), за неможливості цього необхідне досягнення центральної компенсації. Застосовуються кортикостероїди, вестибулярні тренінги й цинаризин/дименгідринат. **Забороняється використовувати препарати, що спричиняють седацію.**

При дегісценції кісткової стінки верхнього півколового каналу проводять оперативне втручання, також використовують симптоматичне лікування — комбінацію цинаризину/дименгідринату. Лікування вестибулярної пароксизмії включає оперативне втручання (декомпресія) або призначення симптоматичної терапії. Для боротьби з нейропатичним болем застосовують прегабалін, габапентин, карбамазепін, із запамороченням — комбінацію цинаризину/дименгідринату.

При центральних вестибулопатіях, викликаних інфарктом головного мозку, проводиться реваскуляризація. При симптомах запаморочення призначається комбінація цинаризину/дименгідринату.

Для лікування болю при вестибулярній мігрені застосовується симптоматична терапія — триптани й нестероїдні протизапальні препарати. Для профілактики нападів доцільне використання бета-блокаторів, протиепілептичних препаратів і комбінації цинаризину/дименгідринату.

Для лікування скроневої епілепсії використовують протиепілептичні засоби, комбінацію цинаризи-

ну/дименгідринату, в окремих випадках — хірургічне втручання.

При соматоформних запамороченнях, спричинених психогенними факторами, призначаються фізіотерапевтичне лікування й комбінація цинаризину/дименгідринату. При пресбівестибулопатії — вестибулярні тренінги, довгострокове лікування комбінацією цинаризину/дименгідринату.

Отже, застосування фіксованої низькодозової комбінації цинаринзину/дименгідринату, представленої препаратом Арлеверт® (Hennig Arzneimittel GmbH & Co), оптимальне при всіх видах вестибулопатій. Це зумовлено тим, що два активних компоненти препарату Арлеверт® діють на рівні різних анатомічних структур, залучених до формування запаморочення.

Цинаризин — вибірковий антагоніст кальцієвих каналів, що обмежує надходження кальцію в сенсорні клітини лабіринту й пригнічує надмірну збудливість вестибулярного органа у відповідь на звичайні стимули. Крім того, цинаризин є слабким блокатором гістамінових рецепторів H_1 і холінергічних мускаринових рецепторів на нейронах вестибулярних і вегетативних ядер стовбура мозку, що пояснює його центральну дію і протиблювальний ефект.

Дименгідринат — антигістамінний агент з антихолінергічними властивостями. Він проникає через гематоенцефалічний бар'єр і діє на структури стовбура мозку: блокує холінорецептори, пригнічуючи передачу сигналів у вестибулярних і вегетативних ядрах, що проявляється протиблювальною дією і зменшенням відчуття запаморочення.

Синергія ефектів цинаризину й дименгідринату пояснює більш високу клінічну ефективність препарату Арлеверт® порівняно з монотерапією його компонентами або іншими відомими препаратами для лікування вестибулярних розладів, що було переконливо показано в клінічних дослідженнях і метааналізах.

Доктор Gerhard Weibhaar (Німеччина) зробив доповідь «Ефективність і безпека фіксованої комбінації цинаризину 20 мг і дименгідринату 40 мг у пацієнтів з периферичними вестибулярними запамороченнями».

Проспективне багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване клінічне дослідження (Scholtz A.W. et al., 2019) з порівняння ефективності й безпеки фіксованої комбінації цинаризину 20 мг/дименгідринату 40 мг з бетагістином 16 мг проводилося на базі 8 центрів (Австрія, Чехія, Болгарія і Росія). У ньому взяли участь 306 пацієнтів віком понад 18 років, які мають периферичне вестибулярне запаморочення різного походження (з симптомокомплексом, подібним до хвороби Меньєра), які перебувають на амбулаторному лікуванні. Не включалися до дослідження пацієнти з пароксизмальним позиційним запамороченням, підтвердженою хворобою Меньєра, двосторонньою вестибулопатією, гострими порушеннями периферичної вестибулярної системи, що вимагають госпіталізації, невестибулярним запамороченням.

Оцінка ефективності двох препаратів порівняння проводилася на підставі підтвердженої комбінованої кінцевої точки (середній показник запаморочення — MVS), яка визначалася як середнє значення інтенсивності 12 симптомів запаморочення, про які повідомляв пацієнт. Шість із цих симптомів були спонтанними — нетверда хода, хиткість, відчуття обертання, схильність до падіння, відчуття підйому, потемніння в очах; інші шість пов'язані з рухом тіла — зміна положення, нахили, вставання, їзда на машині/потязі, поворот голови, очей. Кожен симптом накладався на 5-бальну аналогову шкалу — від 0 (відсутність симптомів) до 5 (дуже виражені симптоми). Отже, формувався середній показник ефективності.

Первинною кінцевою точкою була зміна показника MVS після 4 тижнів лікування. Вторинними кінцевими точками — зміна показника MVS через 1 тиждень лікування, зміна супутніх вегетативних симптомів, здатність пацієнтів справлятися з повсякденною активністю, оцінка ефективності пацієнтами й дослідниками. Оцінка безпеки проводилася з урахуванням усіх зареєстрованих небажаних явищ, кількості пацієнтів, які вибули з дослідження внаслідок небажаних явищ, вимірювання артеріального тиску й власної думки пацієнтів і дослідників щодо безпеки проведеного лікування.

Порівнювалася ефективність фіксованої комбінації цинаризину 20 мг/дименгідринату 40 мг (препарат Арлеверт®), що призначається *per os* 3 рази на день, з бетагістину гідрохлоридом 16 мг (Бетаверт® N), який приймали перорально 3 рази на день. Курс терапії становив 4 тижні (28 ± 2 дні).

Усього до дослідження було включено 306 пацієнтів: до групи Арлеверту® ввійшли 152 пацієнти, з яких до кінця дослідження вибуло 3 особи, 2 — через небажані явища, у групу бетагістину — 154, вибули 6 осіб, 5 — через небажані явища. Дослідження завершили 297 пацієнтів: 149 осіб у групі Арлеверту® і 148 — у групі бетагістину. Ще 3 пацієнти з групи Арлеверту® не враховувалися в дослідженні через недотримання ними протоколу лікування. Тому аналіз ефективності й безпеки проводився для 294 хворих.

Обидві групи мали подібні демографічні й клінічні характеристики. Співвідношення чоловіків і жінок у кожній групі становило 40 : 60 %. Середній вік пацієнтів — 52–54 роки.

Близько 55 % пацієнтів мали скарги, подібні до хвороби Меньєра, також у дослідження увійшли хворі, які мають некласифіковане запаморочення — 35 % і дисфункцію лабіринту — 10 %. На момент дослідження всі пацієнти мали скарги на запаморочення в останні 20–30 місяців, лише 2,6 % з них отримували лікування. Більшість пацієнтів мали супутні захворювання, щодо яких близько 33 % їх отримували спеціальну терапію.

Результати дослідження показали, що первинна кінцева точка — ефективність Арлеверту® й бетагістину за середнім показником запаморочення — після 4 тижнів терапії була найкращою в групі Арлеверту®. Зниження

MVS порівняно з вихідним показником 1,21 бала становило 0,39 і 0,49 бала відповідно.

Зниження за середнім показником запаморочення через 1 тиждень лікування також було більш суттєвим у групі Арлеверту® — 0,78 і 0,89 бала відповідно. Зменшення вегетативного супутнього компонента запаморочення — нудота, блювання, потовиділення, тахікардія — відбулося в обох групах без статистичної різниці.

У групі Арлеверту® порівняно з бетагістином відзначалося більш значне покращення повсякденної активності. Так, на момент дослідження понад 39,7 % пацієнтів групи Арлеверту® і 33,8 % у групі бетагістину мали суттєві утруднення в повсякденній активності. Через 1 тиждень лікування їх кількість скоротилася до 8,9 і 23 %, через 4 тижні — до 3,4 і 6,8 % для групи Арлеверту® й бетагістину відповідно.

При оцінці ефективності за вербальною рейтинговою шкалою терапію на «дуже добре» оцінили 41,1 % пацієнтів у групі Арлеверту®, тоді як у групі бетагістину цей показник становив 17,5 %; ще 30,1 і 45,5 % відповідно відзначили «добру» ефективність терапії; 18, 5 і 30,4 % відзначили помірну ефективність, що в сукупності становило близько 98 % в обох групах порівняння.

Тільки 13 пацієнтів з обох груп мали несерйозні побічні ефекти, пов'язані з прийомом терапії, 5 — з групи Арлеверту® і 8 — з групи бетагістину, які не вимагали відміни терапії. При цьому обидва препарати не впливали на артеріальний тиск пацієнтів, що є запорукою безпеки й доброї переносимості лікування.

Отже, оцінка ефективності й безпеки препарату Арлеверт® порівняно з бетагістином показала, що Арлеверт® перевершує препарат порівняння в купіруванні симптомів запаморочення, має високий профіль безпеки й добре переноситься пацієнтами.

Підготувала Тетяна Чистик

МАВРОДІЙ В.М.

ДОВІДНИК ЛІКАРЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ САМОРОЗВИТКУ ДЛЯ КВАЛІФІКОВАНИХ ЛІКАРІВ

Для лікарів усіх спеціальностей, сімейних лікарів (загальної практики) та інтернів, які бажають знати і виконувати сучасні рекомендації, протоколи надання медичної допомоги терапевтичного профілю. Ураховані всесвітні, європейські та національні рекомендації асоціацій, організацій і наукових товариств кардіологів, пульмонологів, ендокринологів, гастроентерологів, алергологів, нефрологів, урологів, гематологів, психоневрологів. У наданих матеріалах висвітлені основні нозологічні форми та патології, що зустрічаються в повсякденній роботі лікарів загальної практики і суміжних спеціальностей. Матеріали для додаткового читання включають джерела медичної літератури і електронних ресурсів. Основна мета видання – забезпечення успішної повсякденної практики і спонукання до саморозвитку кваліфікованого лікаря.

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефоном: **+38 (067) 325-10-26**

БУКВАМЕД
медицинская литература

Приборкай енергію **ХВИЛІ**

ЛЕВІЦИТАМ

Леветирацетам

- Доведена ефективність при парціальних і генералізованих (у тому числі міоклонічних) типах епілептичних нападів[1, 2]
- Достовірно зменшує частоту нападів у дорослих та дітей у комплексній терапії рефрактерної епілепсії[3-5]
- Один з найдоступніших за ціною леветирацетамів в Україні[6]

Препарат року 2017

acino

Швейцарські стандарти якості

UA-LEVI-IMI-042019-016

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛЕВІЦИТАМ
Діюча речовина. Леветирацетам. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг або 500 мг. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Леветирацетам. **Фармакологічні властивості.** Леветирацетам впливає на внутрішньонейрональні рівні Ca2+ шляхом часткового пригнічення току через Ca2+ канали N-типу і зниження вивільнення Ca2+ з інтранейрональних депо, частково нівелює пригнічення ГАМК- і гліцин-регульованого току, зумовлене дією цинку і β-карболінами, а також зв'язується зі специфічними ділянками в тканинах мозку, місцем зв'язування є білок синаптичних везикул 2А, який бере участь у злитті везикул і вивільненні нейротрансмітерів. **Показання.** Монотерапія (препарат першого вибору) при лікуванні: парціальних нападів з/без вторинної генералізації у дорослих і дітей віком від 16 років, у яких вперше діагностовано епілепсію. Як додаткова терапія при лікуванні парціальних нападів з/без вторинної генералізації у дорослих і дітей віком від 6 років, хворих на епілепсію, міоклонічних судом у дорослих і дітей віком від 12 років, хворих на ідіопатичну генералізовану епілепсію. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до леветирацетаму або інших похідних піролідону, а також до будь-яких компонентів препарату. **Побічні реакції.** Сонливість, головний біль, запаморочення, летаргія, судоми, тремор, порушення рівноваги, депресія, ворожість, агресивність, тривожність, безсоння, знервованість, дратівливість, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота, блювання, анорексія (ризик підвищується при одночасному застосуванні з топіраматом), вертиго, назофарингіт, кашель, шкірне висипання, астенія/стомлюваність тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України.** Таблетки: № UA/11396/01/01, UA/11396/01/02, Наказ МОЗ України від 01.02.2016 № 53. Розчин оральний: № UA/11396/02/01, Наказ МОЗ України від 16.03.2016 № 197. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній «Асіно» (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в 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.

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

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

INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПРАКТИКУЮЧОМУ НЕВРОЛОГУ
/TO PRACTICING NEUROLOGIST/

УДК 615.03:615.213 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.7.2021.245561

Горанський Ю.І., Герцев В.М., Сергєєва М.Ю.
Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Протиепілептичні препарати з ноотропним ефектом — оптимальний вибір за необхідності комплексної терапії коморбідних розладів

Резюме. *У статті наведено результати огляду, присвяченого пошуку оптимальних методів лікування пацієнтів з епілепсією, які мають супутні когнітивні порушення. Встановлено, що протиепілептичні препарати з ноотропним ефектом є найбільш оптимальним вибором у плані комплаєнсу терапії, а також зменшення частоти побічних ефектів у разі монотерапії порівняно з комбінованим застосуванням ноотропів і протиепілептичних препаратів. Одним з препаратів вибору, позитивний вплив якого на когнітивні функції в пацієнтів з епілепсією доведено, є леветирацетам. Завдяки високому профілю безпеки він може бути рекомендований до застосування в літніх пацієнтів з епілепсією, у тому числі для усунення в них епілептичного статусу, а також може використовуватися при поєднанні хвороби Альцгеймера з епілепсією. Перспективним напрямом подальших досліджень є вивчення можливостей застосування леветирацетаму при травматичних ушкодженнях нервової системи.*

Ключові слова: *епілепсія; протиепілептичні препарати; когнітивні функції; якість життя; побічні ефекти; леветирацетам*

Вступ

Епілептичний напад, як прояв високої нейронної активності, є одним з найпоширеніших проявів патології нервової системи й може відзначатися при великій кількості різноманітних неврологічних і соматичних захворювань, становлячи 6–8 % у структурі неврологічної захворюваності [1].

При епілепсії якість життя безпосередньо пов'язана з ефективністю, безпекою і переносимістю протиепілептичної терапії. З огляду на постійну появу нових антиконвульсантів все частіше постає проблема вибору препарату як оптимального для даного пацієнта не лише в плані досягнення медикаментозної ремісії, але й з погляду покращення якості життя хворого на епілепсію. У зв'язку із зазвичай багаторічною тривалістю прийому протиепілептичних препаратів пацієнтами необхідно враховувати їх вплив на когнітивні функції для підтримки якості життя на максимально можливому рівні.

Мета дослідження: пошук антиконвульсантів з найменшим негативним впливом на когнітивні функції.

Матеріали та методи

Було проведено літературний пошук у базах даних PubMed, Medline, Google Scholar, Cochrane Database і в Інтернеті вільного доступу з використанням ключових слів: epilepsy, antiepileptic drugs, levetiracetam, cognitive functions, quality of life, side effects. Отриманий матеріал було відібрано й відсортовано відповідно до поставлених в огляді завдань.

Результати

При лікуванні епілепсії, особливо протиепілептичними препаратами першого покоління, доводиться балансувати між прямою дією антиконвульсантів і їх побічними ефектами, у тому числі зниженням когнітив-

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

Для кореспонденції: Юрій Горанський, доктор медичних наук, кафедра неврології та нейрохірургії, Одеський національний медичний університет, Валіховський провулок, 2, м. Одеса, 65082, Україна; e-mail: goranskiy@live.com; телефон +38 (050) 316 58 39.
For correspondence: Yuri Goransky, MD, PhD, Department of Neurology and Neurosurgery, Odessa National Medical University, Valikhovskiy lane, 2, Odesa, 65082, Ukraine; e-mail: goranskiy@live.com; phone +38 (050) 316 58 39.

них функцій, особливо з урахуванням раніше існуючих когнітивних порушень у пацієнта [2, 3].

У даний час відсутній консенсус щодо доцільності застосування ноотропної терапії в пацієнтів з епілепсією, зокрема із симптоматичною епілепсією [4]. Традиційно вважається, що застосування ноотропів при епілепсії може викликати погіршення перебігу захворювання [5]. Застосування ноотропних засобів при епілепсії, як правило, не рекомендується через посилення епілептичної активності, також можливе збільшення кількості епілептичних нападів.

Родоначальником родини ноотропів є пірацетам, який був синтезований у 1964 C.E. Giurgea [6]. У 1972 році було виявлено, що пірацетам покращує когнітивні функції і пам'ять, у тому ж році C.E. Giurgea запропонував термін «ноотропи» для позначення класу препаратів, що покращують вищі функції головного мозку і не мають побічних ефектів, властивих психостимуляторам [7].

Класифікація речовин з ноотропною дією (1998) [8, 9]:

1. Ноотропні препарати з домінуючим мнестичним ефектом:

1.1. Піролідонові ноотропні препарати (рацетами), переважно метаболічної дії (пірацетам, оксирацетам, анірацетам, етирацетам, ізоцетам та ін.).

1.2. Холінестеразні препарати:

1.2.1. Посилення синтезу ацетилхоліну і його викиду (холін хлорид, фосфатидилсерин, лецитин, ацетил-L-карнітин та ін.).

1.2.2. Агоністи холінергічних рецепторів (оксотреморин, бетанехол, спіропіперидини та ін.).

1.2.3. Інгібітори ацетилхолінестерази (фізостигмін, такрин, аміридин, галантамін, ертастигмін та ін.).

1.2.4. Речовини зі змішаним механізмом дії (деманол, ацеглутамат, фактор росту нерва, біфемалан та ін.).

1.3. Нейропептиди та їх аналоги (адренокортикотропний гормон, ебірад, соматостатин, вазопресин, тироліберин, субстанція Р, ангіотензин II, холецистокінін-8, пептидні аналоги пірацетаму та ін.).

1.4. Речовини, що впливають на систему збуджуючих амінокислот (глутамінова кислота, мілацемід, гліцин, D-циклосерин, нооглютил).

2. Ноотропні препарати змішаної дії з широким спектром ефектів (нейропротектори):

2.1. Активатори метаболізму мозку (актовегін, інстенон, ацетил-L-карнітин, фосфатидилсерин, ефіри гомопантотенової кислоти, ксантинові похідні та ін.).

2.2. Церебральні вазодилататори (вінпоцетин, оксибрал, ніцерголін, вінконат та ін.).

2.3. Антагоністи кальцію (німодипін, цинаризин, флунаризин та ін.).

2.4. Антиоксиданти (мексидол, ексифон, піритинол, атеровіт, меклофеноксат, токоферол).

2.5. Речовини, що впливають на систему гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) (гаммалон, пантогам, пікамілон, лігам, нікотинамід, фенібут, фенотропіл, натрію оксибутират, нейробутал та ін.).

2.6. Речовини з різних груп (етимізол, оротова кислота, метилглюкооротат, оксиметацил, беглімін, цереброкраст, женьшень, інстенон, екстракт гінгко білоба, лимонник та ін.).

У зв'язку з наведеними вище фактами, у тому числі відомим упередженням щодо негативного впливу ноотропів при епілепсії, незважаючи на те, що протиепілептичний ефект пірацетаму давно й широко використовувався при кортикальній міоклонії, актуальним є питання підбору протиепілептичного препарату, який не викликає погіршення когнітивних функцій, а в ідеалі — покращує їх [10].

Протиепілептичні препарати часто поділяються на «старі» (розроблені до 1990-х років) і «нові» (введені у 1990-ті роки чи пізніше). Для старих протиепілептичних препаратів доступні численні огляди й клінічні дані, що оцінюють їх вплив на когнітивні функції. Наприклад, одне з таких досліджень, що порівнює вплив карбамазепіну й фенітоїну на когнітивні функції пацієнтів з епілепсією, виявило помірний негативний вплив обох препаратів на когнітивні функції [11]. Рандомізовані подвійні сліпі перехресні дослідження показали, що карбамазепін, фенітоїн і вальпроєва кислота мають схожі когнітивні побічні ефекти. Навпаки, фенобарбітал продемонстрував значно гірші результати, ніж фенітоїн або вальпроати, з 32 % змінних. Усі ці препарати впливали на когнітивні функції, при цьому приблизно половина змінних мала значно гірші показники в групах, які отримували карбамазепін, фенітоїн і вальпроати [12, 13]. Повідомлялося, що загальний коефіцієнт інтелекту (особливо показники продуктивності) покращувався в дітей після припинення прийому фенобарбіталу порівняно з тими, хто продовжував його приймати [14]. Отже, було встановлено, що серед «старих» протиепілептичних препаратів карбамазепін, фенітоїн і вальпроати мали подібний вплив на когнітивні функції, при цьому фенобарбітал викликав найсерйозніші когнітивні розлади.

З початку 1990-х років було введено в клінічну практику багато нових протиепілептичних препаратів, таких як фелбамат, габапентин, ламотриджин, окскарбазепін, топірамат, тіагабін, вігабатрин, зонісамід, прегабалін, леветирацетам тощо. Не всі з них знайшли широке застосування на практиці, так, наприклад, фелбамат через серйозні проблеми безпеки, включно з апластичною анемією і гепатотоксичністю, рекомендується тільки пацієнтам з епілепсією, яка не піддається лікуванню іншими протиепілептичними препаратами [15].

Загалом для зменшення когнітивних побічних ефектів протиепілептичних препаратів використовуються такі методи:

— лікування основних патологічних процесів;

— повільне титрування дози на початку прийому;

— використання мінімально можливих доз протиепілептичних препаратів;

— використання монотерапії;

— якщо це можливо, рекомендовано уникати призначення протиепілептичних препаратів з більш серйозними побічними ефектами (наприклад, фенобарбіталу);

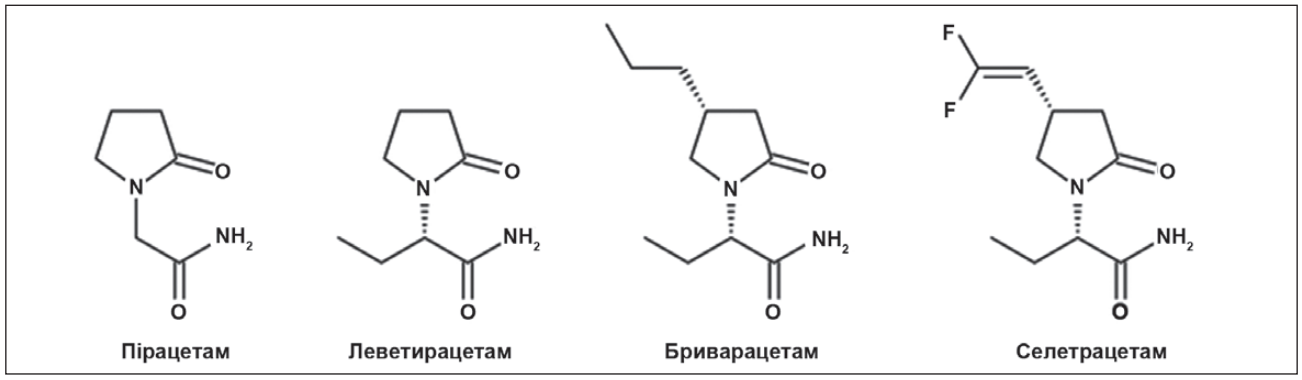


Рисунок 1. Хімічні структури рацетамів пірацетаму, леветирацетаму, бриварацетаму і селетрацетаму. Джерело: Löscher W., Gillar M., Sand Z.A. et al. Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A Ligands в Treatment of Epilepsy and Beyond. CNS Drugs. 2016. 30. 1055-1077

— запобігання несприятливим фармакокінетичним взаємодіям;

— баланс усіх факторів для контролю над нападами й підтвердження діагнозу епілепсії за умови резистентності до протиепілептичних засобів [15].

Деякі пацієнти піддаються кращому контролю над нападами (з найменшими побічними ефектами) шляхом адиктивної політерапії за допомогою низьких доз препаратів [15].

Одним з «нових» протиепілептичних препаратів не тільки з найменшим негативним впливом на когнітивні функції, але й з позитивним впливом на них є леветирацетам, хімічно подібний за своєю структурою до родоначальника родини ноотропів — пірацетаму.

Хімічна структура леветирацетаму

Леветирацетам — це піролідинон і карбоксамід, що є N-метил-піролідин-2-оном, у якому один з метильних атомів водню замінений амінокарбонільною групою, а інший — етильною групою, і являє собою S-енантіомер етилового аналога пірацетаму (рис. 1).

Механізм дії

Точний механізм, за допомогою якого леветирацетам виявляє свою протиепілептичну дію, неясний, але він вважається унікальним серед усіх інших протиепілептичних препаратів. Сучасні знання дозволяють припустити, що зв'язування леветирацетаму з білком синаптичних везикул 2A (SV2A) є ключовим фактором його дії. SV2A — це мембранозв'язаний білок, який виявляється в синаптичних везикулах і повсюдно зустрічається в центральній нервовій системі, він, мабуть, відіграє роль в екзоцитозі везикул і модуляції синаптичної передачі за рахунок збільшення кількості секреторних везикул, доступних для нейротрансмісії (рис. 2).

Білок синаптичних везикул SV2A є місцем зв'язування леветирацетаму з мозком [16]. Стимуляція пресинаптичного SV2A леветирацетамом може пригнічувати вивільнення нейромедіаторів, але ця дія, мабуть, не впливає на нормальну нейротрансмісію. Цей факт спричинив припущення, що леветирацетам модулює функцію SV2A виключно в патофізіологічних умовах.

Леветирацетам і споріднені аналоги показали кореляцію між спорідненістю до SV2A і протиепілептичною активністю, що також свідчить про те, що дія на цій ділянці сприяє протиепілептичній активності препарату. Також було показано, що леветирацетам опосередковано впливає на ГАМКергічну нейротрансмісію (незважаючи на те, що не має прямого впливу на ГАМКергічні або глутаматергічні рецептори) і модулює іонні струми. Аналогічним чином *in vitro* було показано, що леветирацетам пригнічує кальцієві канали N-типу. Стереоселективне зв'язування леветирацетаму обмежується синаптичними плазматичними мембранами в центральній нервовій системі, при цьому зв'язування в периферичних тканинах не відбувається. Леветирацетам пригнічує імпульсний спалах, не впливаючи на нормальну збудливість нейронів, що дозволяє припустити, що він може вибірково запобігати гіперсинхронізації епілептиформного спалаху й поширенню судомної активності [17].

Фармакодинаміка

Леветирацетам швидко й майже повністю всмоктується після перорального прийому, при цьому абсолютна біодоступність при пероральному прийомі становить 100 %. T_{max} становить приблизно 1,3 год після прийому, а C_{max} становить 31 мкг/мл після одноразового прийому 1000 мг і 43 мкг/мл — після повторного прийому. Одночасний прийом леветирацетаму з їжею подовжує T_{max} приблизно на 1,5 год і знижує C_{max} на 20 %.

Приблизно 66 % введеної дози леветирацетаму виводиться із сечею в незміненому вигляді, тоді як тільки 0,3 % від загальної дози виводиться з калом. Первинний неактивний метаболіт леветирацетаму, L057, також виявляється в сечі в кількості приблизно 24 % від введеної дози.

Об'ємний розподіл леветирацетаму становить приблизно від 0,5 до 0,7 л/кг. Загальний плазмовий кліренс леветирацетаму становить 0,96 мл/хв/кг, нирковий кліренс становить 0,6 мл/хв/кг. Первинний неактивний метаболіт леветирацетаму, L057, має нир-

ковий кліренс 4 мл/хв/кг. З огляду на високу частку препарату, що зазнає ниркового кліренсу, загальний кліренс леветирацетаму знижується в пацієнтів з нирковою недостатністю. Фармакокінетика леветирацетаму лінійна в діапазоні доз 500–5000 мг. Стабільний стан досягається через 2 дні багаторазового прийому двічі на день [18]. Леветирацетам не зв'язується значною мірою з білками (< 10 %), і його обсяг розподілу близький до обсягу внутрішньоклітинної і позаклітинної води. Леветирацетам не метаболізується в організмі людини. Основним метаболічним шляхом є ферментативний гідроліз ацетамідної групи, який дає метаболіт карбонової кислоти L057 (24 % дози) і не залежить від ізоферментів цитохрому P450 печінки. Основний метаболіт неактивний у моделях судом у тварин. Два другорядних метаболіти були ідентифіковані як продукт гідроксилювання 2-оксопіролідинового кільця (2 % від дози) і розкриття 2-оксопіролідинового кільця в положенні 5 (1 % від дози). Енантіомерного взаємоперетворення леветирацетаму чи його основного метаболіту немає. Період напіввиведення леветирацетаму з плазми становить 6–8 год і не залежить від дози або повторного введення. Період напіввиведення збільшується в осіб похилого віку (приблизно на 40 %) і хворих з нирковою недостатністю.

Гепатотоксичність

Прийом леветирацетаму пов'язаний з рідкісними випадками підвищення рівня сироваткової амінотрансферази й лужної фосфатази під час лікування, а також з рідкісними випадками клінічно очевидних захворювань печінки, спричинених лікарськими засобами [17].

Доказова основа впливу леветирацетаму на когнітивні функції пацієнтів з епілепсією

Невелике відкрите дослідження 27 пацієнтів з резистентною епілепсією показало, що прийом леветирацетаму у вигляді додаткової терапії (спочатку 500 мг/день, потім збільшення до 1000–3000 мг/день) протягом 1 року значно покращував показники проспективної пам'яті, робочої пам'яті, а також швидкість мовлення, увагу і якість життя [19].

У кокранівському метааналізі 11 рандомізованих контрольованих досліджень 2012 р. (усього 1861 пацієнт) у пацієнтів з резистентною фокальною епілепсією додаткове застосування леветирацетаму (1000–4000 мг/день для дорослих, 60 мг/кг/день) протягом 24 тижнів значно знижувало частоту фокальних нападів і позитивно впливало на пізнавальні здібності й деякі аспекти якості життя дорослих, проте в дітей не було виявлено впливу прийому леветирацетаму на когнітивні функції [20].

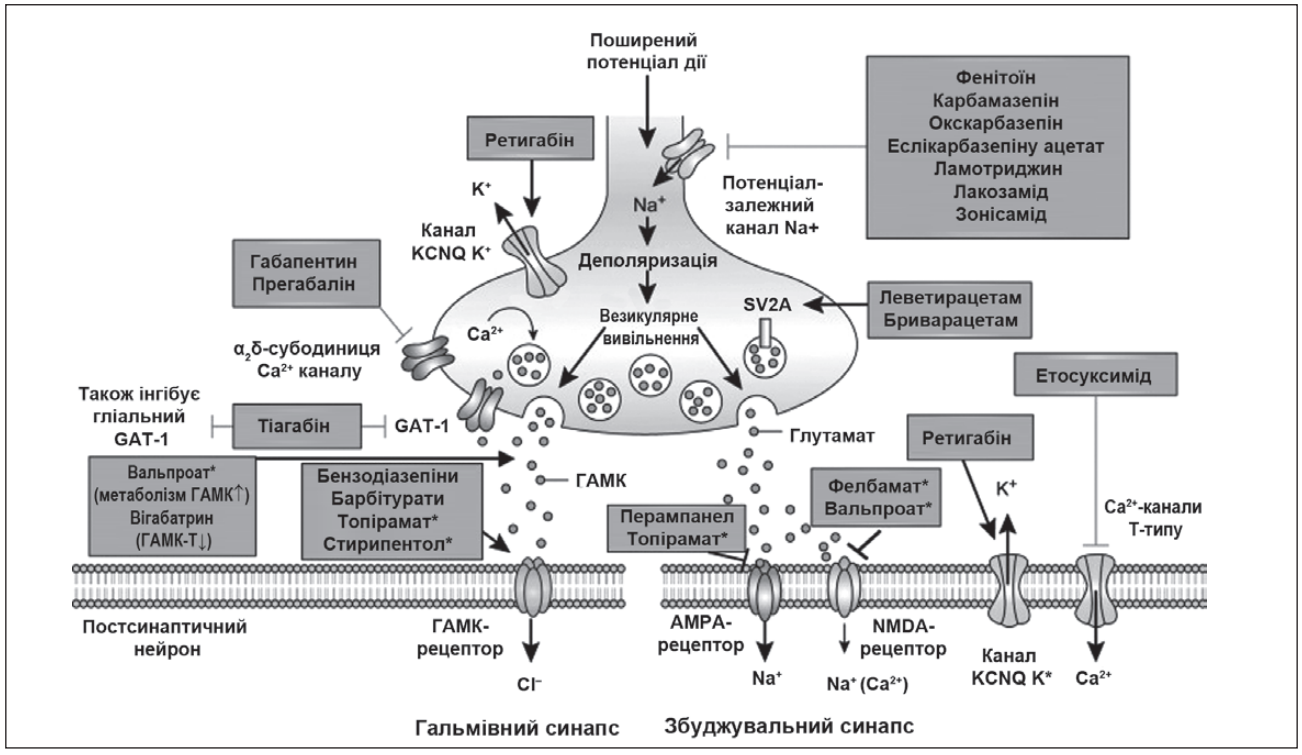


Рисунок 2. Механізм дії клінічно схвалених протисудомних препаратів. Джерело: Löscher W., Gillard M., Sands Z.A. et al. Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A Ligands in Treatment of Epilepsy and Beyond. CNS Drugs. 2016. 30. 1055-1077

Примітки: * — ці лікарські засоби діють за кількома механізмами (тут показані не всі механізми); ГАМК — гамма-аміномасляна кислота; ГАМК-Т — ГАМК-трансаміназа, GAT-1 — ГАМК-транспортер 1-го типу; SV2A — синаптичний везикулярний протеїн 2А; NMDA — N-метил-D-аспартат; AMPA — α-аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонова кислота; KCNQ — родина потенціал-залежних калієвих каналів (також відома як родина Kv7).

У відкритому дослідженні за участю 55 пацієнтів з епілепсією, які раніше не отримували лікарських препаратів, монотерапія леветирацетамом протягом 1 року значно покращувала вербальну й зорову увагу, швидкість психомоторних функцій, ментальну гнучкість, виконавчі функції, швидкість мовлення й словотворення [21]. Усього було оцінено 25 показників когнітивних функцій плюс 2 показники настрою, з яких 14 когнітивних показників мали p-значення менше за 0,05 (різниця між показниками до лікування і після лікування). Жодна нейропсихологічна сфера не продемонструвала значного зниження. Також не було виявлено змін настрою.

Метою дослідження S. Zhou із співавт. було вивчення клінічних ефектів леветирацетаму при лікуванні дітей з епілепсією. Для цього із січня до грудня 2017 року було відібрано 136 дітей з епілепсією. Згідно з методом випадкових чисел вони були поділені на експериментальну групу й контрольну групу по 68 пацієнтів у кожній групі. Пацієнти контрольної групи отримували вальпроати, тоді як пацієнти експериментальної групи — леветирацетам. Порівнювалися рівні ефективності, когнітивні функції і частота клонічних нападів у двох групах. У результаті не було знайдено суттєвої різниці в загальному рівні ефективності між двома групами ($p > 0,05$). До лікування не було зафіксовано значних відмінностей у показниках уваги, виконавчих здібностей, абстрактному мисленні й орієнтуванні між двома групами ($p > 0,05$). Після лікування показники уваги ($106,54 \pm 6,56$), виконавчих здібностей ($105,76 \pm 6,77$), оцінки абстрактності й спрямованості ($106,65 \pm 6,57$) були значно вищими в групі леветирацетаму. Різниця у двох групах була статистично значущою ($p < 0,05$). Після 3 місяців лікування частота міоклонічних нападів ($9,22 \pm 0,95$) і частота тоніко-клонічних нападів ($11,68 \pm \pm 1,36$) виявилися значно нижчими, ніж у контрольній групі, а різниця між двома групами була статистично значущою ($p < 0,05$). Авторами зроблено висновок про те, що леветирацетам ефективний при лікуванні дітей, які страждають від епілепсії. Він може ефективно покращувати когнітивні функції пацієнтів, знижувати частоту міоклонічних і тоніко-клонічних нападів [22]. Було виявлено, що леветирацетам не ефективніший, ніж фенітоїн, щодо всіх видів нападів (співвідношення шансів (СШ) = 0,73; 95% довірчий інтервал (ДІ) = = 0,51–1,05; p = 0,09) і пізніх нападів (СШ = 0,64; 95% ДІ = 0,34–1,19; p = 0,16). Однак існує значна різниця в показниках частоти розвитку ранніх нападів (СШ = = 0,63; 95% ДІ = 0,40–0,99; p = 0,04). Авторами не було знайдено значних відмінностей у показниках смертності (СШ = 0,67; 95% ДІ = 0,43–1,05; p = 0,08) або побічних ефектів (СШ = 1,31; 95% ДІ = 0,80–2,15; p = 0,29) між групами. Отже, проведений метааналіз показав, що профілактика нападів за допомогою леветирацетаму була пов'язана з кращими показниками профілактики ранніх нападів. Статистично значущої різниці в профілях ефективності й безпеки не було виявлено [23].

Дослідження N. Akter із співавт. було спрямоване на порівняння ефективності леветирацетаму й фенобарбіталу в контролі над нападами при епілепсії. Це рандомізоване контрольоване дослідження було проведено для оцінки ефективності й переносимості леветирацетаму порівняно з фенобарбіталом при дитячій епілепсії серед дітей віком від 1 місяця до 15 років, яким був встановлений діагноз епілепсії (ідіопатична фокальна, генералізована, фокальна з вторинною генералізацією відповідно до ILAE), для оцінки ефекту леветирацетаму (n = 50) і фенобарбіталу (n = 68) з травня 2015 року до липня 2016 року. Діти спостерігалися протягом 12 місяців з інтервалом у 3 місяці для порівняння ремісії нападів і побічних ефектів леветирацетаму й фенобарбіталу. Діти в групі леветирацетаму були приблизно на 10 місяців старші, а також мали більш старший вік початку нападів (p = 0,02), ніж діти в групі фенобарбіталу (p = 0,03 і 0,02 відповідно). Генералізовані тоніко-клонічні напади були найпоширенішими типами нападів в обох групах. За 3 місяці лікування 55,8 % пацієнтів із групи леветирацетаму досягли 50–75 % ремісії нападів порівняно з 44,2 % у групі фенобарбіталу, через 6 місяців 75–100 % ремісії нападів спостерігалися в 57,4 % пацієнтів у групі леветирацетаму порівняно з 42,6 % пацієнтів у групі фенобарбіталу (p = 0,06), частка продовжувала збільшуватися через 9 місяців у групі леветирацетаму (n = 33; 55,9 %) проти групи фенобарбіталу (n = 26; 44,1 %), і це значення було статистично значимим (p = 0,05). Через 12 місяців подальшого покращення не спостерігалося. Повідомлялося про поведінкові проблеми в 4 пацієнтів із групи фенобарбіталу без будь-яких ознак погіршення когнітивних функцій, лише 3 пацієнти з групи леветирацетаму відчували дратівливість, проте жодна дитина з обох груп не припинила лікування через побічні ефекти. Авторами зроблено висновок про те, що монотерапія леветирацетамом більш ефективна в плані контролю нападів при фокальній, генералізованій і фокальній епілепсії з вторинною генералізацією порівняно з фенобарбіталом і має мінімальні побічні ефекти [24].

У дослідженні, проведеному у 2020 році в Єгипті, порівняли вплив леветирацетаму у вигляді монотерапії і натрію вальпроату у вигляді монотерапії на когнітивні функції в пацієнтів з епілепсією. Це було порівняльне проспективне дослідження 50 пацієнтів з нещодавно діагностованою епілепсією. Вони були поділені на дві групи: групу, яка приймала леветирацетам, і групу, яка приймала вальпроати. Усі пацієнти були піддані оцінці когнітивних функцій з використанням тестів на час реакції, тесту прокладання шляху й Вісконсинського тесту на сортування карт перед лікуванням і через 3 місяці після лікування. В обох групах відзначали зниження частоти епілептичних нападів. Пацієнти, які приймали леветирацетам, показали значне покращання когнітивних функцій через 3 місяці після початку лікування, тоді як пацієнти групи вальпроату показали значне зниження когнітивних функцій через 3 місяці після початку лікування [25].

У дослідженні J. Liu зі співавт. було включено одне рандомізоване контрольоване дослідження, у якому брало участь 95 осіб. Не було виявлено значних відмінностей при порівнянні леветирацетаму й ламотриджину (відносний ризик (ВР) = 1,20; докази з дуже низькою

вірогідністю), леветирацетаму порівняно з фенобарбіталом (ВР = 1,01, докази з дуже низькою вірогідністю) або фенобарбіталом (ВР = 0,84, докази з дуже низькою вірогідністю) у їх впливі на когнітивні функції. Було встановлено, що леветирацетам може покращувати когнітивні функції, а ламотриджин може полегшувати депресію, тоді як фенобарбітал і ламотриджин можуть погіршувати когнітивні функції, а леветирацетам і фенобарбітал можуть погіршувати настрій. Автори оцінили вірогідність доказів усіх результатів як дуже низьку [26].

Застосування леветирацетаму при хворобі Альцгеймера

У наш час існують досить надійні дані, що демонструють глибокий зв'язок між епілепсією і хворобою Альцгеймера: пацієнти з помірними когнітивними порушеннями і хворобою Альцгеймера більш схильні до нападів, а судоми, мабуть, сприяють відкладенню тау- і бета-білка [27]. Згідно з цією точкою зору було доведено, що епілепсія із залученням лобової частки й хвороба Альцгеймера мають кілька спільних патологічних і нейровізуалізаційних особливостей. Навіть якщо припустити, що результати досліджень, присвячених поширеності інтеріктальної і субклінічної епілептиформної активності в цих пацієнтів, ще не є остаточними, можна говорити про те, що епілептиформна активність може негативно впливати на пам'ять і прискорювати когнітивне зниження або безпосередньо, або у зв'язку з нерозпізнаними німими нападами. Крім того, дані про патологічний вплив гіперзбудливості в скроневих відділах головного мозку на преморбідних і ранніх стадіях хвороби Альцгеймера відкривають нові терапевтичні можливості для терапії. Тому існує нагальна потреба у великих лонгітудинальних епідеміологічних дослідженнях, присвячених точному й довгостроковому нейрофізіологічному моніторингу впливу епілептиформної активності на когнітивні функції і прогресування захворювання. Відсутні чіткі рекомендації, що вказують на те, чи слід лікувати субклінічні епілептиформні аномалії при хворобі Альцгеймера без явних нападів і як їх лікувати. Протиепілептичні препарати можуть мати більше негативних, ніж позитивних когнітивних ефектів: препарати першого покоління можуть погіршити увагу, зосередження й швидкість психомоторних реакцій, водночас препарати нових поколінь переносяться краще і, як було доведено, покращують когнітивні функції і настрій. Авторами зроблено висновок, що леветирацетам і ламотриджин є найбільш прийнятними варіантами, але необхідно також отримати додаткову інформацію про препарати останнього покоління [27].

Леветирацетам в ін'єкційній формі показав свою ефективність при лікуванні епілептичного статусу в людей похилого віку. Лікування людей похилого віку може ускладнюватися серйозними побічними ефектами, пов'язаними з традиційними препаратами. Метою пілотного дослідження J. Fattouch із співавт. (2010) була оцінка короткострокової ефективності/безпеки внутрішньовенного введення леветирацетаму як препарату вибору для лікування епілептичного статусу в людей похилого віку [28]. До дослідження було включено дев'ять пацієнтів похилого віку (п'ять жінок і четверо чоловіків, середній вік 78 років). Двом пацієнтам раніше було встановлено діагноз епілепсії, у решти семи епілептичний статус був симптоматичним. Усі пацієнти мали супутні захворювання (аритмії, респіраторний дистрес, захворювання печінки). Оскільки традиційна терапія вважалася небезпечною, леветирацетам використовувався як терапія першої лінії (ударна доза 1500 мг/100 мл/15 хв, середня підтримуюча добова доза 2500 мг/24 год), що вводився під час відео-ЕЕГ-моніторингу. У всіх пацієнтів, крім одного, леветирацетам виявився ефективним і приводив або до зникнення (7/8), або значного зниження (1/8) епілептичної активності, у жодного пацієнта не було відзначено рецидиву в наступні 24 год. Жодних побічних ефектів чи змін ЕКГ і лабораторних показників не спостерігалося. Автори вважають, що ін'єкційна форма леветирацетаму може бути ефективним і безпечним засобом лікування епілептичного статусу в людей похилого віку.

Перспективи застосування леветирацетаму при травматичних ушкодженнях нервової системи

Вивчалася можливість застосування леветирацетаму при такій тяжкій і соціально значущій патології, як травма спинного мозку. Пошкодження спинного мозку призводить до серйозних порушень моторних, сенсорних і вегетативних функцій у пацієнтів. Після первинного пошкодження виникає підвищене вивільнення глутамату, що призводить до ексайтотоксичності й подальшої загибелі нейронів. Отже, пригнічення ексайтотоксичності глутамату є перспективною метою для посилення нейропротекції під час гострої фази пошкодження. В експериментальному дослідженні на тваринах R. Lima зі співавт. оцінювався терапевтичний ефект леветирацетаму, відомого своєю здатністю зв'язуватися з білком синаптичних везикул SV2A у головному й спинному мозку. Терапія леветирацетамом була протестована на двох моделях: одна — при ушкодженні шийного, а інша — грудного відділу спинного мозку. Лікування було ефективним в обох випадках. У пролікованих тварин спостерігалося значне покращання великої і дрібної моторики. Гістологічна оцінка показала значне зменшення розмірів порожнин, а також більше виживання нейронів та олігодендроцитів у постраждалих тварин. Молекулярний аналіз показав, що леветирацетам діє шляхом стабілізації астроцитів, забезпечуючи ефективне поглинання надлишкового глутамату з позаклітинного простору. Загалом результати дослідження продемонстрували, що леветирацетам може бути багатообіцяючим препаратом для лікування травм спинного мозку [29].

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є провідною причиною тривалої інвалідності [30]. Після ЧМТ підвищений ризик розвитку судом відіграє важливу роль як причина подальшого погіршення стану пацієнта і багато в чому пов'язаний з довгостроковими несприятливими наслідками, а також є предиктором майбутньо-

го розвитку епілепсії [31]. Ризик ранніх нападів після ЧМТ у перші сім днів становить від 4 до 25 % [32]. Цей ризик найбільш виражений у пацієнтів з тяжкою ЧМТ, визначеною як ≤ 8 балів за шкалою коми Глазго (GCS). У цих пацієнтів зазвичай спостерігається субдуральна гематома, епідуральна гематома, внутрішньочерепна гематома, лінійний/вдавлений перелом або забій кори [33]. Протиепілептичні препарати рекомендуються для запобігання раннім посттравматичним нападам протягом семи днів після травми в пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою [34]. Ці препарати зазвичай не рекомендуються пацієнтам з ЧМТ легкого і середнього ступеня тяжкості, що визначається при оцінці за GCS > 8. Метою дослідження J. DJohn із співавт. була оцінка доцільності використання леветирацетаму в пацієнтів з легкою, середньою і тяжкою ЧМТ. У цьому ретроспективному когортному дослідженні оцінювалася ефективність використання леветирацетаму в дорослих пацієнтів, які надходили до клініки з ЧМТ протягом п'яти років. Пацієнти, молодші за 18 років, які в анамнезі мали судоми, були переведені до спеціалізованого центру або померли від отриманих травм, були виключені з дослідження. Первинним результатом дослідження було вивчення доцільності застосування леветирацетаму, вторинні результати включали тривалість лікування й частоту нападів. З 448 обстежених пацієнтів 36 було виключено. З 412 включених пацієнтів 403 (97,8 %) мали легку ЧМТ. У пацієнтів з легкою ЧМТ 153 (38 %) отримували леветирацетам, а 94 (23,3 %) отримували його понад 7 днів. Крім того, 105 (26,1 %) пацієнтів з нетяжкою ЧМТ було виписано з рекомендаціями щодо прийому леветирацетаму, незважаючи на відсутність нападів під час госпіталізації.

Усі шість пацієнтів з легкою ЧМТ, у яких відзначалися напади, отримували леветирацетам. Авторами зроблено висновок про те, що некоректне використання леветирацетаму часто зустрічається в пацієнтів, які надійшли з легкою ЧМТ, при цьому багато пацієнтів продовжують використовувати леветирацетам після виписки. Автори вважають, що при ретельному відборі пацієнтів особи з легкою і помірною ЧМТ, імовірно, не потребують профілактики судом за допомогою леветирацетаму. Автори також повідомляють про необхідність ширшого висвітлення питання показань і тривалості лікування в пацієнтів із ЧМТ.

У проведеному A. Hazama із співавт. ретроспективному когортному дослідженні, заснованому на даних історій хвороби пацієнтів із січня 2013 року по січень 2017 року в травматологічному центрі першого рівня в США, було проведено аналіз підгруп за шкалою коми Глазго (група A: помірні GCS = 13–15, леветирацетам — n = 135, без леветирацетаму — n = 122; група B: помірні GCS = 9–12, леветирацетам — n = 23, без леветирацетаму — n = 19; група C: тяжкі GCS = < 8, леветирацетам — n = 6) [36]. З 403 пацієнтів, включених у дослідження, 227 одержували леветирацетам. Демографічні показники між групами лікування були схожими. Повний когортний аналіз виявив шість пацієнтів з посттравматичними судомами й відсутністю значних відмінностей між групами (леветирацетам — n = 3, без леветирацетаму — n = 3, СШ = 0,77; p = 0,75; 95% ДІ = 0,154–3,87). Аналіз підгруп виявив зниження частоти нападів у групах леветирацетаму (СШ = 0,18, p = 0,27; 95% ДІ = 0,008–3,80) і B (СШ = 0,82; p = 0,92; 95% ДІ = 0,015–43,7), але це зниження не було статистично значущим. На частку пацієнтів з тяжкою ЧМТ у групі C припадала більшість нападів (n = 4, СШ = = 1,52; p = 0,71; 95% ДІ = 0,15–15,4). Авторами зроблено висновок про те, що пацієнти з тяжчою ЧМТ частіше мають ранні посттравматичні напади. Загалом було виявлено тенденцію до зниження частоти нападів у пацієнтів, які отримували профілактику препаратом леветирацетам. Незважаючи на цю тенденцію, зниження частоти нападів не досягло статистичної значущості.

Оскільки фенітоїн є стандартом лікування для запобігання судомам, то метою дослідження L. Zhao із співавт. (2018) була оцінка безпеки й ефективності застосування леветирацетаму в профілактиці посттравматичної епілепсії порівняно з фенітоїном [23]. Було виявлено, що леветирацетам не ефективніший, ніж фенітоїн, з точки зору загальної частоти нападів (СШ = 0,73; 95% ДІ = 0,51–1,05; p = 0,09) і пізніх нападів (СШ = 0,64; 95% ДІ = 0,34–1,19; p = 0,16). Однак була виявлена значна різниця в показниках ранніх нападів (СШ = 0,63; 95% ДІ = 0,40–0,99; p = 0,04). Не було виявлено значних відмінностей у показниках смертності (СШ = 0,67; 95% ДІ = 0,43–1,05; p = 0,08) або побічних ефектів (СШ = 1,31; 95% ДІ = 0,80–2,15; p = 0,29) між групами. Отже, проведений авторами метааналіз показав, що профілактика нападів за допомогою леветирацетаму була пов'язана переважно зі зменшенням частоти ранніх нападів. Статистично значущої різниці в профілях ефективності й безпеки (смертність і побічні ефекти) між фенітоїном і леветирацетамом не було виявлено. Отже, з огляду на позитивний ефект леветирацетаму на когнітивні функції, а також його високий профіль безпеки, він, можливо, може виявитися кращим для застосування в пацієнтів з преморбідними когнітивними порушеннями.

Американськими дослідниками в даний час (початок дослідження — у 2021 році, закінчення — у 2022 році) проводиться проспективне одноцентрове фармакокінетичне й фармакодинамічне дослідження, що включає пацієнтів після тяжкої ЧМТ у критичному стані, які отримують внутрішньовенно леветирацетам для профілактики судом [37]. Пацієнти з тяжкою ЧМТ, які підходять для мультимодального моніторингу, отримують 1000 мг леветирацетаму кожні 8 год відповідно до встановленої практики. Усі інші пацієнти з тяжкою ЧМТ одержують 1000 мг леветирацетаму кожні 12 год. Пацієнти з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв) виключаються з дослідження. У всіх пацієнтів беруться п'ять зразків сироватки після шостої або послідовної дози. У пацієнтів, які отримують леветирацетам кожні 8 год, зразки збираються через 0,5; 1, 4, 6 і 8 год. У пацієнтів, які отримують леветирацетам кожні 12 год, зразки збираються через 0,5; 1, 4, 8 і 12 год. Концентрації препарату в сироватці будуть про-

аналізовані за допомогою фармакокінетичного моделювання й моделювання Монте-Карло. Фармакодинаміка леветирацетаму оцінюється в пацієнтів, які отримують мультимодальний моніторинг або, при можливості, поверхневу ЕЕГ.

Висновки

1. Найбільш оптимальним вибором при необхідності лікування пацієнтів з епілепсією з коморбідними когнітивними порушеннями є монотерапія протиепілептичними препаратами з доведеним ноотропним ефектом.

2. Монотерапія є кращою внаслідок кращого комплаєнсу терапії, у тому числі відсутності сумації побічних ефектів.

3. Одним із препаратів вибору, позитивний вплив якого на когнітивні функції у пацієнтів з епілепсією доведено, є леветирацетам.

4. Завдяки високому профілю безпеки леветирацетам може бути рекомендований до застосування в літніх пацієнтів з епілепсією, у тому числі для купірування в них епілептичного статусу.

5. Леветирацетам може успішно використовуватися при поєднанні хвороби Альцгеймера з епілепсією.

6. Актуальним і перспективним напрямом подальших досліджень є вивчення можливостей застосування леветирацетаму при травматичних ушкодженнях нервової системи.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Дзяк Л.А., Зенков Л.Р., Кириченко А.Г. Эпилепсия. Киев: Книга-плюс, 2001. 168 с.

2. Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Савенков А.А., Тертышник О.Ю., Юцкова Е.В., Тарарина Л.А. Применение Фенотропила в лечении неврологических заболеваний. Русский медицинский журнал. М. 2006. 14(16). 1222-1228.

3. Бадалян О.Л., Савенков А.А., Авакян Г.Н., Юцкова Е.В. Возможности применения ноотропных препаратов в комплексном лечении эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013. № 2. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-primeneniya-nootropnyh-preparatov-v-kompleksnom-lechenii-epilepsii.

4. Карлов В.А. и др. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей. Москва, 2010. 720 с.

5. Mattes A., Schneble H. Epilepsien. Diagnostik und Terapie fur Klinik und Praxis. New York: Tieme Verlag, 1992.

6. Li J.J., Corey E.J. Drug Discovery: Practices, Processes, and Perspectives. John Wiley & Sons, 2013. P. 276. ISBN 9781118354469.

7. Giurgea C. Vers une pharmacologie de l'activit? integrative du cerveau. Tentative du concept nootrope en psychopharmacologie [Pharmacology of integrative activity of the brain. Attempt at nootropic concept in psychopharmacology]. Actual Pharmacol. (Paris). 1972. 25. 115-56. French. PMID: 4541214.

8. https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sovremennyy_vzglyad_na_nootropnuyu_terapiyu/#ixzz7BdAPJ15i.

9. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы. Экспериментальная и клиническая фармакология. 1998. Т. 61. № 4. С. 3-9.

10. Koskiniemi M., Van Vleymen B., Hakamies L. et al Piracetam relieves symptoms in progressive myoclonus epilepsy: a multicentre, randomised, double blind, crossover study comparing the efficacy and safety of three dosages of oral piracetam with placebo Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 1998. 64. 344-348.

11. Pulliainen V., Jokelainen M. Effects of phenytoin and carbamazepine on cognitive functions in newly diagnosed epileptic patients. Acta Neurol. Scand. 1994. 89. 81-86.

12. Meador K.J., Loring D.W., Allen M.E., Zamrini E.Y., Moore E.E., Abney O.L., et al. Comparative cognitive effects of carbamazepine and phenytoin in healthy adults. Neurology. 1991. 41. 1537-1540.

13. Meador K.J., Loring D.W., Moore E.E., Thompson W.O., Nichols M.E., Oberzan R.E. et al. Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin, and valproate in adults subjects. Neurology. 1995. 45. 1494-1499.

14. Tonekaboni S.H., Beyraghi N., Tahbaz H.S., Bahreynian S.A., Aghamohammadpoor M. Neurocognitive effects of phenobarbital discontinuation in epileptic children. Epilepsy Behav. 2006. 8. 145-148.

15. Park S.P., Kwon S.H. Cognitive effects of antiepileptic drugs. J. Clin. Neurol. 2008. 4(3). 99-106. doi: 10.3988/jcn.2008.4.3.99.

16. Lynch B.A., Lambeng N., Nocka K., Kensel-Hammes P., Bajjalieh S.M., Matagne A., Fuks B. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. Proc. Natl. Acad. Sci USA. 2004 Jun 29. 101(26). 9861-6. doi: 10.1073/pnas.0308208101. Epub2004 Jun 21. PMID: 15210974; PMCID: PMC470764.

17. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5284583, Levetiracetam. Retrieved August 28, 2021. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Levetiracetam.

18. Physicians Desk Reference. 61st ed. Montvale, NJ: Thomson PDR, 2007. P. 3315.

19. Lopez-Gongora M., Martinez-Domeno A., Garcia C. et al. Effect of levetiracetam on cognitive functions and quality of life: a one-year follow-up study. Epileptic Disord. 2008. 10. 297-305. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19017572.

20. Mbizvo G.K., Dixon P., Hutton J.L. et al. Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review. Cochrane Database Syst Rev. 2012. CD001901. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972056.

21. Koo D.L., Hwang K.J., Kim D. et al. Effects of levetiracetam monotherapy on the cognitive function of epilepsy patients. Eur. Neurol. 2013. 70. 88-94. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23839084.

22. Zhou S., Zhan Q., Wu X. Effect of Levetiracetam on Cognitive Function and Clonic Seizure Frequency in Children with Epilepsy. Curr. Mol. Med. 2019. 19(9). 699-703. doi: 10.2174/1566524019666190729113321. PMID: 31362674.

23. Zhao L., Wu Y.P., Qi J.L., Liu Y.Q., Zhang K., Li W.L. Efficacy of levetiracetam compared with phenytoin in prevention of seizures in brain injured patients: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018. 97(48). e13247. doi:10.1097/MD.0000000000013247.

24. Akter N., Rahman M.M., Akhter S., Fatema K. A Randomized Controlled Trial of Phenobarbital and Levetiracetam in Childhood Epilepsy. Mymensingh Med. J. 2018 Oct. 27(4). 776-784. PMID: 30487494.

25. El Sabaa R.M., Hamdi E., Hamdy N.A., Sarhan H.A. Effects of Levetiracetam Compared to Valproate on Cognitive Functions of Pa-

tients with Epilepsy. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2020. 16. 1945-1953. Published 2020 Aug 11. doi:10.2147/NDT.S256117.

26. Liu J., Wang L.-N. Treatment of epilepsy for people with Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021, Issue 5. Art. No.: CD011922. DOI: 10.1002/14651858.CD011922.pub4. Accessed 26 July 2021.

27. Tombini M., Assenza G., Ricci L., et al. Temporal Lobe Epilepsy and Alzheimer's Disease: From Preclinical to Clinical Evidence of a Strong Association. J Alzheimer's Dis Rep. 2021. 5(1). 243-261. Published 2021 Apr 6. doi:10.3233/ADR-200286.

28. Fattouch J., Di Bonaventura C., Casciato S., Bonini F., Petrucci S., Lapenta L., Manfredi M., Prencipe M., Giallonardo A.T. Intravenous Levetiracetam as first-line treatment of status epilepticus in the elderly. Acta Neurol/ Scand. 2010 Jun. 121(6). 418-21. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01351.x. PMID: 20578996.

29. Lima R., Gomes E.D., Cibrão J.R. et al. Levetiracetam treatment leads to functional recovery after thoracic or cervical injuries of the spinal cord. NPJ Regen. Med. 6. 11 (2021). https://doi.org/10.1038/s41536-021-00121-7.

30. Carney N., Totten A.M., O'Reilly C. et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Fourth edition. Neurosurgery. 2016. 80. 6-15.

31. Caballero G.C., Hughes D.W., Maxwell P.R., Green K., Gamboa C.D., Barthol C.A. Retrospective analysis of levetiracetam compared to phenytoin for seizure prophylaxis in adults with traumatic brain injury. Hosp. Pharm. 2013. 48. 757-761.

32. Temkin N.R., Dikmen S.S., Winn HR. Management of Head Injury. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1991. Posttraumatic seizures. P. 425-435.

33. Inaba K., Menaker J., Branco B.C. et al. A prospective multicenter comparison of levetiracetam versus phenytoin for early posttraumatic seizure prophylaxis. J. Trauma Acute Care Surg. 2013. 74. 766-773.

34. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XIII. Antiseizure prophylaxis. Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons. J. Neurotrauma. 2007. 24. 83-86.

35. DJohn J., Ibrahim R., Patel P., DeHoff K., Kolbe N. Administration of Levetiracetam in Traumatic Brain Injury: Is it Warranted? Cureus. 2020. 12(7). e9117. Published 2020 Jul 10. doi:10.7759/cureus.9117.

36. Hazama A., Ziechmann R., Arul M., Krishnamurthy S., Galgano M., Chin L.S. The Effect of Keppra Prophylaxis on the Incidence of Early Onset, Post-traumatic Brain Injury Seizures. Cureus. 2018. 10(5). e2674. Published 2018 May 23. doi:10.7759/cureus.2674.

37. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04836481.

UA-LEVI-PUB-112021-073

Отримано/Received 20.10.2021
Рецензовано/Revised 05.11.2021
Прийнято до друку/Accepted 13.11.2021

Yu.I. Goransky, V.M. Hertsev, M.Yu. Serhieieva
Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine

Antiepileptic drugs with nootropic effect is the best choice if you need a comprehensive treatment for comorbid disorders

Abstract. The article presents the results of a review devoted to the search for optimal methods of treatment in patients with epilepsy with concomitant cognitive impairments. It has been established that antiepileptic drugs with a nootropic effect are the most optimal choice in terms of compliance with the therapy, as well as reducing the frequency of side effects in the case of monotherapy in comparison with the combined use of nootropics and antiepileptic drugs. Levetiracetam is one of the drugs of choice with proven beneficial effects on cognitive function in patients with epilepsy. Due to high safety profile, it can be recommended for use in elderly patients with epilepsy, including for the termination of status epilepticus, and can also be used in cases of combination of Alzheimer's disease with epilepsy. A promising direction for further researches is to study the possibilities of using levetiracetam in traumatic injuries of the nervous system.

Keywords: epilepsy; antiepileptic drugs; cognitive functions; quality of life; side effects; levetiracetam

INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Гостре й довготривале нейровідновлення при черепно-мозковій травмі (вебінар EVER Pharma, 18 травня 2021 року)

Michael Chopp
Henry Ford Hospital, Detroit, USA

Екзосоми опосередковують терапевтичну ефективність Церебролізину при черепно-мозковій травмі

Висвітлення переваг лікування Церебролізином, а також механізмів, що опосередковують ефекти Церебролізину як високоефективного препарату з нейроваскулярними ефектами при черепно-мозкових травмах (ЧМТ) та інсульті, — це справа, якою постійно займаються доктор Michael Chopp і його команда в Henry Ford Healthcare System. У даній лекції він узагальнив результати останніх досліджень. Церебролізин вивчали на кількох моделях ЧМТ у тварин, включно із закритою черепно-мозковою травмою (ЗЧМТ, класична модель Мармару) середнього ступеня тяжкості [1]. Лікування було розпочато через 4 години після травми й тривало протягом 10 днів. Серед функціональних результатів, що оцінювалися, була поведінка у водному лабіринті Морріса. У цій моделі травмовані тварини плавають у басейні, і вони повинні знайти приховану (під водою) платформу. Здорові тварини можуть швидко знайти платформу, але травмовані тварини витрачають для цього набагато більше часу, що свідчить про скомпрометовану здатність вивчати просторові сигнали. Однак травмовані тварини, у яких застосовували Церебролізин, нічим не відрізняються за швидкістю навчання від тварин контрольної групи. Інший функціональний аспект, що має велике значення для ЧМТ, — це соціальна поведінка, оскільки багато пацієнтів із ЧМТ страждають від депресії і втрачають нормальну соціальну активність. У трикамерному тесті (Three Chamber Test) було продемонстровано, що застосування Церебролізину спричинило повне відновлення соціальної взаємодії, яка була пригнічена в результаті закритої ЧМТ, що призвело до відсутності допитливості й бажання взаємодіяти з іншими тваринами (рис. 1).

Були також досліджені структурні й молекулярні зміни, викликані Церебролізином. Наприклад, цілісність аксонів можна виміряти за допомогою фактора фосфорильованого нейрофіламенту (pNfH+). Коли цей параметр оцінювався в різних зонах мозку, таких як зубчаста звивина, гіпокамп і кора, не було жодних відмінностей між тваринами контрольної групи й травмованими тваринами, у яких застосовувався Церебролізин. Однак за умови невикористання Церебролізину в травмованих тварин при оцінці через 90 днів після ЧМТ встановлено тяжке пошкодження аксональних структур мозку. Одним з токсичних білкових конгломератів, що описані в літературі як тісно пов'язані з ЧМТ, хворобою Альцгеймера й деменцією, є амілоїдний білок-попередник (APP). Було продемонстровано, що Церебролізин запобігає накопиченню APP у тих самих ключових функціональних структурах мозку. Знову ж таки через 90 днів не було відзначено ніякої різниці в групі тварин із ЗЧМТ, які отримували Церебролізин, і тварин контрольної групи (рис. 2).

Що опосередковує цю терапевтичну перевагу Церебролізину на функціональному й фізіологічному рівнях? Щоб отримати відповідь на це запитання, доктор M. Chopp досліджував зв'язок між лікуванням Церебролізином і наночастинками (екзосомами), що виробляються ендотеліальними клітинами судинної системи мозку. Вони містять різні білки, РНК-месенджери (мРНК), а також мікроРНК (міРНК). Ці невеликі (розміром 30–130 нм) структури біліпідного шару захищають, містять значну кількість інформації і діють як транспортні засоби при міжклітинній взаємодії, контрольованій судинною системою. По-перше, доктор M. Chopp описав вплив Церебролізину на запальні процеси, що впливають на судинну систему мозку й цілісність гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ). Потім він пов'язав ці результати з дослідженнями, що демонструють роль Церебролізину в модифікації опосередкованої екзосомами міжклітинної комунікації.

Після ЧМТ або інсульту васкуляризація мозку стає прокоагулянтною, прозапальною і протромботичною. У цьому стані судинна система сприяє розвитку вторинних травм мозку, одночасно погіршуючи й подовжуючи функціональний дефіцит пацієнта.

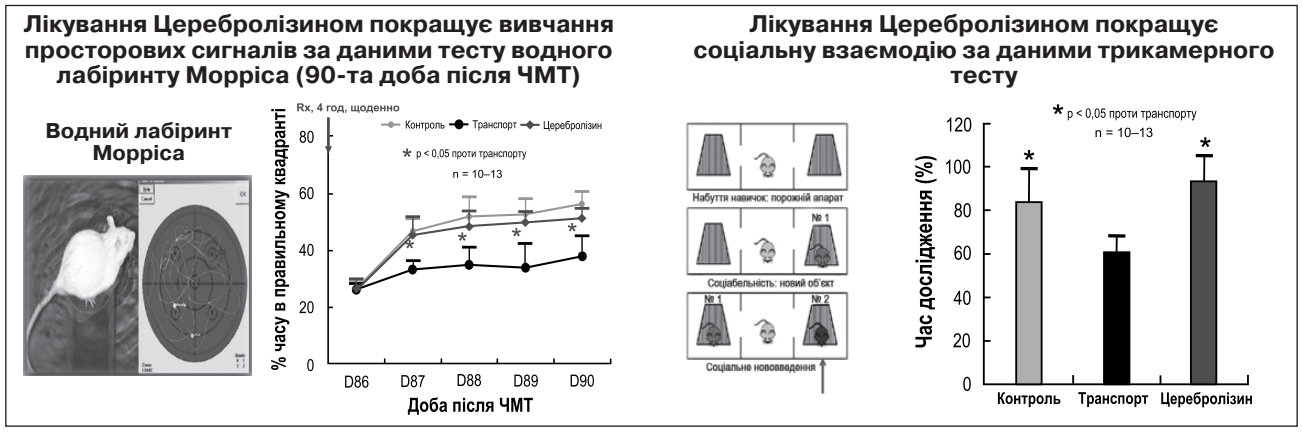


Рисунок 1. Вплив Церебролізину на просторове навчання й соціальну поведінку тварин, які перенесли ЧМТ

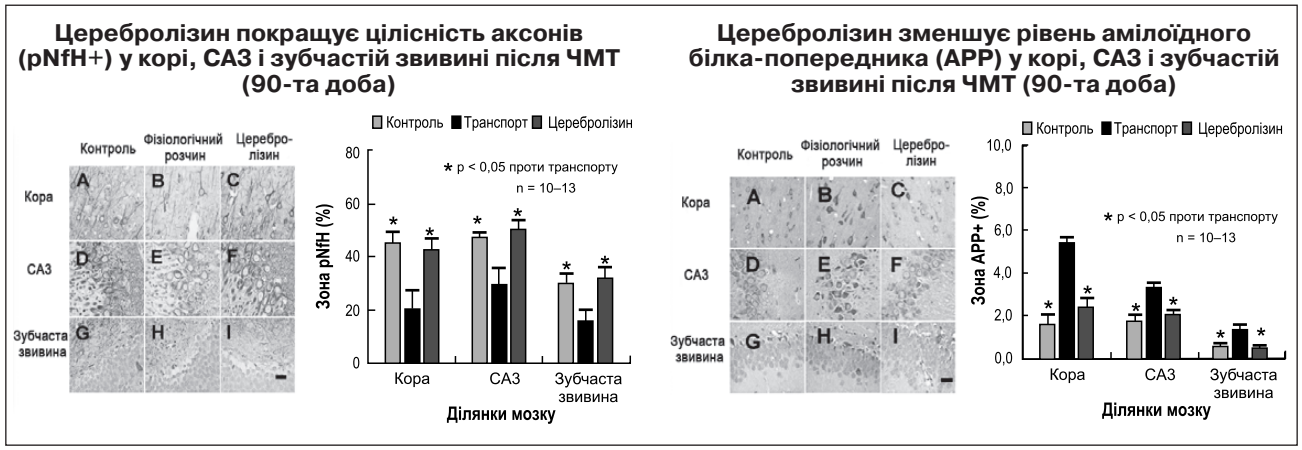


Рисунок 2. Церебролізин захищає ключові функціональні структури мозку в експериментальних тварин із ЗЧМТ

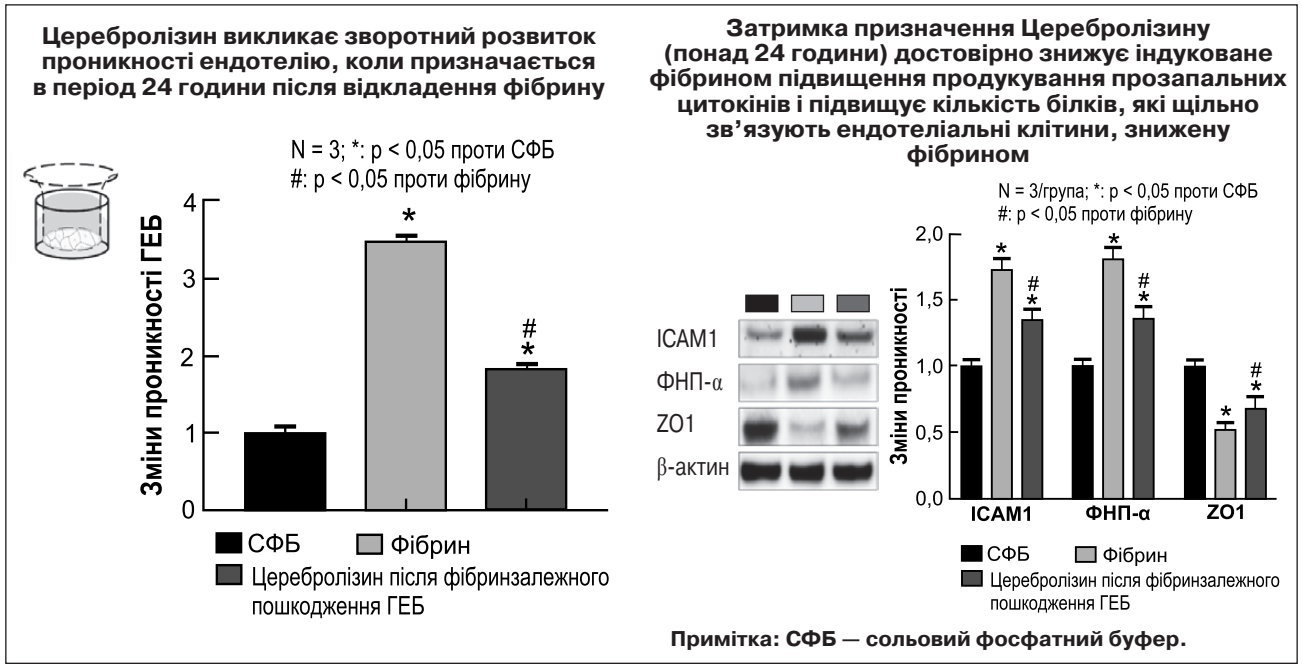
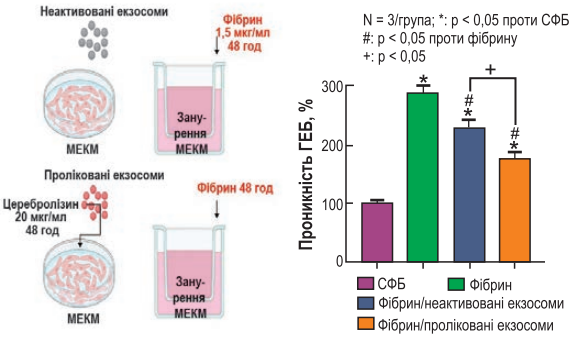


Рисунок 3. Церебролізин викликає зворотний розвиток фібринзалежного пошкодження ГЕБ в експериментальних моделях ЧМТ

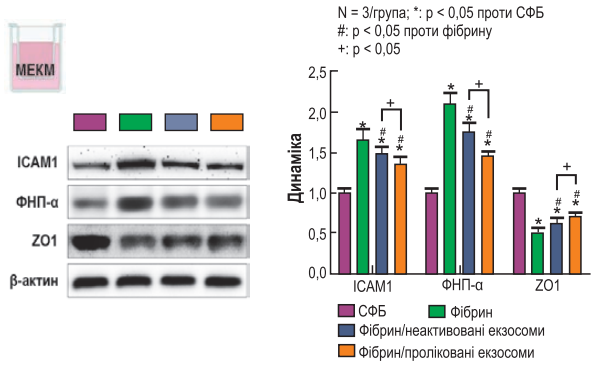
Експериментальна робота доктора M. Chopp показала, що Церебролізин протидіє цим патологічним змінам і сприяє нейровідновленню. Він поділився з аудиторією ключовими експериментальними даними, що дозволили зробити такий висновок. Після ЗЧМТ у мозку досліджуваних тварин відбувається значне накопичення фібрину. Фібрин має токсичну дію, що призводить до посилення продукції ендотеліальними клітинами прозапальних цитокінів, таких як IRAK1, PAI-1 і NF-κB. Це, у свою чергу, призводить до збільшення проникності судин. В експериментальній моделі цілісності ГЕБ *in vitro* шар ендотеліальних клітин мозку людини піддавався обробці фібрином і вимірювалося витікання флуоресцентного барвника через цей шар. Церебролізин продемонстрував достовірний дозозалежний захисний ефект щодо фібрин-індукованого підвищення проникності оболонки клітин. Ця серія експериментів також продемонструвала, що Церебролізин зменшує індуковане фібрином продукування прозапальних цитокінів (наприклад, HMGB1, фактор некрозу пухлини альфа (ФНП-α), NF-κB). По суті, Церебролізин зменшує запальну реакцію всередині ендотеліальних клітин і усуває фібринзалежне пошкодження ГЕБ. Одночасно в разі затримки (до 24 годин) введення Церебролізину збільшується кількість білків, що щільно зв'язують ендотеліальні клітини (зменшена за рахунок відкладень фібрину), і зменшується рівень ICAM1 — молекул адгезії, що відповідають за адгезію запальних клітин до судин. У цих експериментах Церебролізин забезпечував захист цілісності судин, протидіючи запальним процесам, спровокованим травмою в тканині мозку (рис. 3).

Команда доктора M. Chopp встановила, що ендотеліальні клітини, оброблені Церебролізином, генерують екзосоми, які опосередковують наведені тут терапевтичні ефекти (рис. 4). Щоб з'ясувати, яку інформацію містять ці екзосоми, доктор M. Chopp провів протеомічне дослідження, у якому були ідентифіковані 1942 загальних білки. Екзосоми, отримані з ендотеліальних клітин, оброблених Церебролізином, містили 567 білків, які були більшими, і 87, що були меншими за екзосоми, отримані з необроблених клітин. Дослідники виявили, що індуковані Церебролізином білки асоціюються з клітинним переходом і метаболізмом клітинної енергії, а також є білками, активними щодо різних метаболічних шляхів і сигналізації ендоцитозу. Пригнічені білки являли собою прозапальні білки й фактори згортання, а також ті, що пов'язані з каскадами коагуляції і сигналізацією циклу синаптичних везикул. Це дослі-

Вторинно стимульовані Церебролізином екзосоми ендотеліальних клітин опосередковують Церебролізин-індуковані судинні терапевтичні ефекти — фібрин



Вторинно стимульовані Церебролізином екзосоми ендотеліальних клітин достовірно знижують рівень фібрин-індукованих прозапальних цитокінів і підвищують рівень білків, що щільно зв'язують ендотеліальні клітини



Примітка: МЕКМ — мікросудинні ендотеліальні клітини людського мозку.

Теплові карти білків у складі Цереб-Екзос і СЕС-Екзос дуже відрізняються

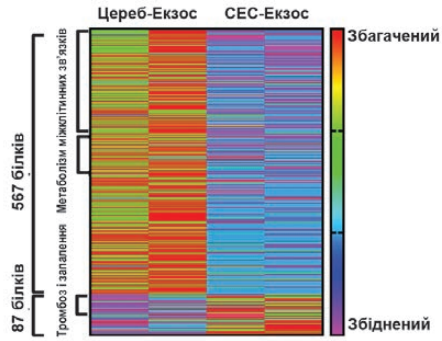


Рисунок 4. Церебролізин-індуковані екзосоми опосередковують терапевтичні ефекти Церебролізину в експериментальних моделях ЧМТ

дження підтвердило, що Церебролізин генерує екзосоми всередині судин, які, у свою чергу, діють як сильні мультимодальні терапевтичні засоби (рис. 4).

Основний меседж, який рекомендовано запам'ятати з цієї лекції, це те, що Церебролізин справляє глибокий вплив на судинну систему на тваринних моделях ЧМТ. Він зменшує проникність ендотелію, а також прозапальну й протромботичну експресію білка, індуковану травмуванням мозку фібрином. Він захищає і відновлює ендотеліальну функцію, що лежить в основі цілісності ГЕБ. Нарешті, Церебролізин опосередковує ці терапевтичні ефекти через екзосоми, що утворюються у відповідь на лікування Церебролізином. Це, мабуть, найцікавіша й найвдаліша знахідка в дослідженні Церебролізину на сьогодні, оскільки терапевтичний ефект Церебролізину, що спостерігається, є вторинним порівняно з екзосомами, що утворюються в результаті лікування Церебролізином.

Список літератури

1. Foda M.A., Marmarou A. J. Neurosurg. 1994 Feb. 80(2). 301-13. doi: 10.3171/jns.1994.80.2.0301.

2. Abbott N.J. et al. Neurobiol Dis. 2010 Jan. 37(1). 13-25. doi: 10.1016/j.nbd.2009.07.030.

3. All published and unpublished experimental data — curtesy Michael Chopp et al.

Christian Matula
Medical University of Vienna, Austria

Досягнення в лікуванні гострої нейротравми з точки зору нейрохірурга

У 50-ті й 60-ті роки ЧМТ вважали хірургічною хворобою, і основна увага приділялася зниженню внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) і підтримці церебрального перфузійного тиску (ЦПТ) з використанням краніотомії для видалення гематоми. На той час ще не існувало нейрохірургії як спеціальності, і вищезазначені втручання виконували спеціалізовані загальні хірурги. У наш час, після впровадження фармакологічної терапії і значних досягнень у нейронауці, ЧМТ розглядають більше як цитопатологічне захворювання. Зокрема, в останнє десятиліття було проведено багато досліджень у різних суміжних галузях, у тому числі досягли кращого розуміння зниження підвищеного ВЧТ шляхом видалення маси, усвідомлення ролі ішемії, механізмів набряку мозку й кращого розуміння механізмів вторинного пошкодження на основі клітинної фізіології. Були зроблені спроби фармакологічного лікування, що викликало дискусії про значення захисту й відновлення мозку. Удосконалені системи моніторингу ВЧТ, розширення знань про механізми мозкового кровообігу, мультимодальні системи моніторингу підвищеного ВЧТ, а також мікродіаліз стали частиною повсякденної клінічної практики.

Зменшення пошкодження тканини мозку все ще залишається для нейрохірурга основним фокусом у лікуванні більш тяжких випадків ЧМТ, але з упровадженням нейровідновлення й нейрорепарації з'явився ще один напрямок корисних терапевтичних втручань.

Розглядаючи так звані класичні нейротравми (епідуральна гематома, субдуральна гематома, внутрішньомозкова кровотеча, субарахноїдальна кровотеча, дифузна набряклість і дифузне травмування аксонів), ми повинні розуміти, що в клінічній реальності патологічна картина завжди дуже складна і її не можна вмістити у вузькі рамки класифікації. Усі процеси відбуваються одночасно (рис. 5).

Важливо, що пошкодження є не тільки первинним, воно також включає вторинні патологічні механізми, такі як ішемія, реперфузія, гіпоксія, набряк та інфекція. Зараз ЧМТ розглядається як послідовність подій, а терапевтичне втручання — як реанімація пошкодженого мозку. Вона включає різні встановлені біологічні й патологічні механізми реагування, що лежать в основі первинної і вторинної травми, а також вибір терапевтичних методів, спрямованих на мінімізацію пошкодження й посилення біологічної реакції для досягнення покращених результатів. Хоча головними ворогами нейротравми все ще є гіпер- і гіпокапнія, гіпоксія і гіпотонія, ключовою загальною проблемою лікування ЧМТ залишається час. Момент втручання має вирішальне значення для розриву ланцюжка подій, що призводять до смерті: гіповентиляції, гіперкапнії, гіпоксії, збільшення внутрішньомозкового об'єму й підвищення ВЧТ. Навіть найпотужніша терапія не дасть користі, якщо це «коло катастрофи» не буде розірване своєчасним втручанням, зазначив доктор C. Matula. Тому кредо нейрохірурга у тяжких випадках ЧМТ обертається навколо внутрішньочерепного тиску, що експоненціально зростає після того, як вичерпано весь «внутрішньочерепний резерв». Основною метою є запобігання вторинному пошкодженню мозку (рис. 6).

Доктор C. Matula описав ключові етапи дії в міждисциплінарній команді, що працює з пацієнтами з нейротравмами. Гостра або реанімаційна фаза починається протягом 1–3 годин після аварії і включає класичну невідкладну хірургію — це так звана 1-ша хірургічна фаза. Первинна фаза починається між 4 і 72 годинами і називається фазою стабілізації. У цій фазі виконується багато термінових хірургічних втручань при політравмі, і вона відома як 2-га хірургічна фаза. Після цього настає вторинна фаза, що триває від 4 до 10 днів після травми. Це період, протягом якого виконується більшість

декомпресійних краніектомій (3-тя хірургічна фаза). Нарешті, третинний етап починається через 10 днів і включає етап реабілітації і реконструкції (4-та хірургічна фаза). Серед основних доступних хірургічних засобів доктор C. Matula назвав такі: первинне усунення ураження тканини (епідуральна гематома, субдуральна гематома, інтракраніальна гематома, проникаюча травма); декомпресивна краніектомія з видаленням кісткового клаптя й відкриттям твердої мозкової оболонки для досягнення додаткового резервного простору; будь-які види дренажних систем, наприклад дренаж шлуночків і люмбальний дренаж у разі переломів основи черепа й ринореї; усунення післяопераційних ускладнень, таких як гідроцефалія (шунт); і реконструкція, включно з остеокластичними кістковими дефектами (наприклад, імплантати, специфічні для пацієнта), а також вдавленням (переломи PingPong). Ці складні процедури й процеси чітко прописані в рекомендації щодо лікування ЧМТ, але, на жаль, досить часто не застосовуються в клінічній практиці. Останніми роками з метою подальшого орієнтування на практику й визначення пріоритетів використовується додатковий комплексний підхід до профілактики, клінічної допомоги й досліджень. На сьогодні мультимодальний нейромоніторинг є реальністю в багатьох центрах, і він має низку переваг у веденні пацієнтів з тяжкими травмами (рис. 7).

Нейроінтенсивна терапія включає міждисциплінарні моніторинг і терапію (наприклад, анестезію) і використання сучасних статистичних інструментів для вибору лікування, що дає найкращі клінічні результати. Постійний моніторинг внутрішньочерепного тиску дозволяє здійснювати необхідний контроль терапії внутрішньочерепного тиску, загальною метою якої є не перевищувати показник 20 мм рт.ст. Зонд внутрішньочерепного тиску дозволяє безперервно вимірювати ВЧТ. Нарешті, шлуночковий дренаж дозволяє позбутися зайвої рідини, а церебральний мікродіаліз дозволяє контролювати рівень кисню.

У заключній частині своєї лекції доктор C. Matula окреслив проєкт дослідження CAPTAIN, у якому розглядається питання гетерогенності й варіабельності оцінок, характерних для клінічних досліджень у цій галузі. Основною метою CAPTAIN було вивчення безпеки й ефективності Церебролізину в пацієнтів із ЧМТ. З моменту його початку у 2011 році дослідники, залучені до цього проєкту, опублікували чотири статті.

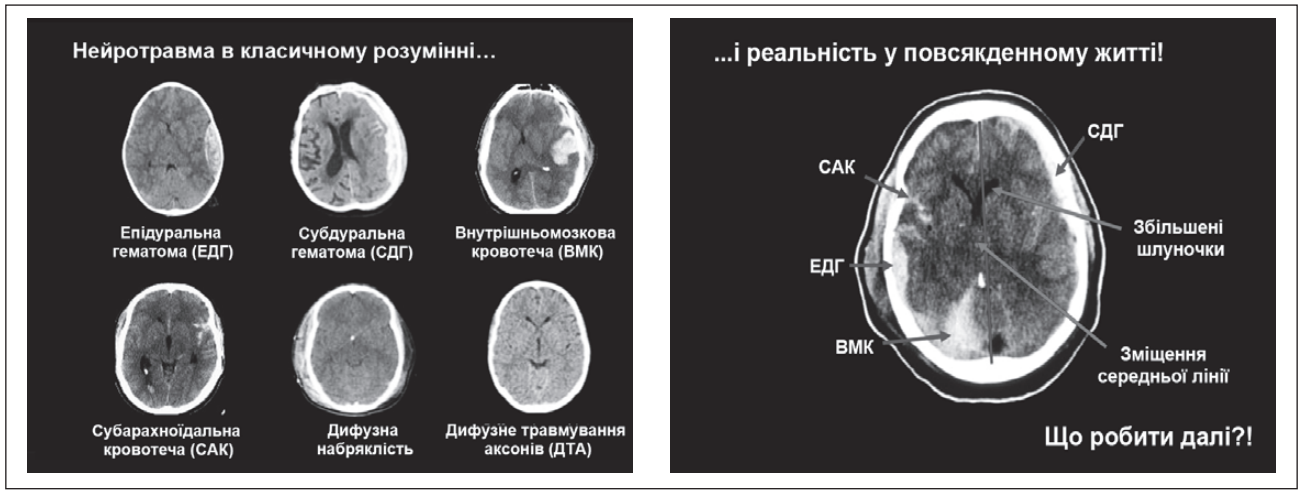


Рисунок 5. Комплексність ЧМТ — усе відбувається одночасно!

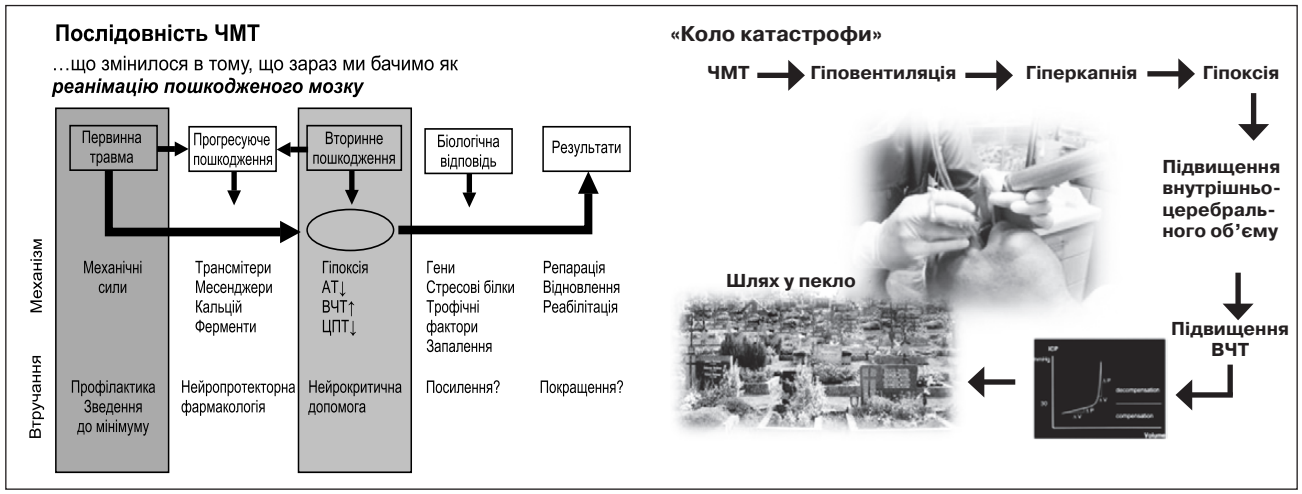
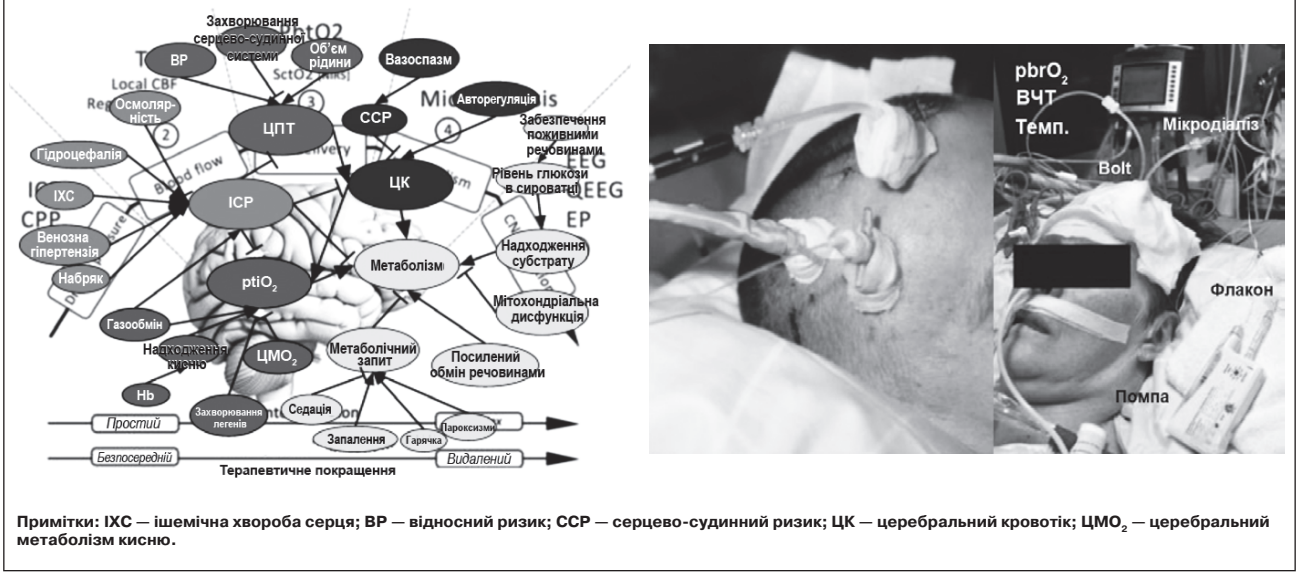


Рисунок 6. Послідовність ЧМТ і профілактика вторинної травми як основна терапевтична мішень



Примітки: ІХС — ішемічна хвороба серця; ВР — відносний ризик; ССР — серцево-судинний ризик; ЦК — церебральний кровотік; $ЦМО_2$ — церебральний метаболізм кисню.

Рисунок 7. Мультимодальний моніторинг і церебральний мікродіаліз — відмінні риси сучасної міждисциплінарної допомоги при ЧМТ

Першим кроком у цій важливій справі було довести, що використання нової методології, яка включає багатовимірний аналіз, є можливим. Було продемонстровано, що багатовимірний аналіз дає новий напрямок для клінічного й статистичного мислення. CAPTAIN було першим дослідженням ЧМТ зі «справжнім» багатовимірним підходом, заснованим на повній шкалі результатів, і уникало попередніх слабких місць, таких як втрата інформації через «дихотомізацію», нереальні припущення, такі як «нормальний розподіл» або упередженість через нечутливість до кластерів результатів. Перший документ, який вийшов, дав неоднозначні результати, що викликало здивування залучених дослідників, які очікували на кращі результати. Результати продемонстрували деякі сприятливі ефекти Церебролізину у хворих на ЧМТ, але було зроблено висновок про необхідність підтвердження результатів у більшому рандомізованому контрольованому дослідженні з таким самим дизайном. Було розпочато дослідження CAPTAIN II, що відповідно до наявної літератури підтвердило переваги Церебролізину при ЧМТ середнього й тяжкого ступеня. Важливо, що воно об'єднало випадки застосування мультимодальних засобів і багатовимірного підходу в клінічних дослідженнях. Остання на даний момент частина серії CAPTAIN відбулася кілька місяців тому — було проведено метааналіз серії CAPTAIN. Він показав покращені функціональні й когнітивні результати після лікування Церебролізином, а також більш швидку реінтеграцію в суспільне й професійне життя в досліджуваній групі пацієнтів із ЧМТ середнього й тяжкого ступеня. З точки зору дизайну концепція досліджень CAPTAIN відкрила новий горизонт для нейровідновлення після травми, а також висвітлила рекомендації авторів стосовно того, що впровадження Церебролізину в існуючі методичні рекомендації слід

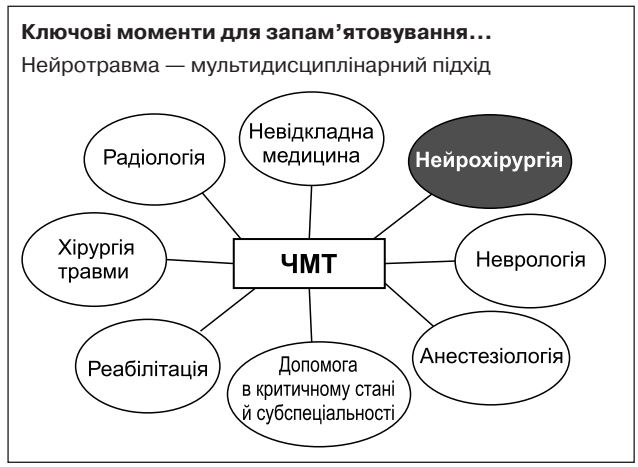


Рисунок 8. До нового горизонту надання допомоги при ЧМТ

розглянути після ретельного огляду міжнародних критеріїв, які застосовуються.

Щодо відкриття нових горизонтів у лікуванні ЧМТ доктор C. Matula згадав також документ Olsen і співавт., 2021 р., у якому узагальнено мультидисциплінарний характер лікування нейротравм. Мультидисциплінарний командний підхід — це не лише велика зміна в нашому мисленні, але й великий шанс покращити турботу про пацієнтів із ЧМТ (рис. 8).

Список літератури

1. Mokri B. Neurology. 2001 Jun 26. 56(12). 1746-8. doi: 10.1212/ wnl.56.12.1746.

2. Carney N. et al. Neurosurgery. 2017 Jan 1. 80(1). 6-15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432.

3. Vester J.C. et al. Neurol Sci. 2021. https://doi.org/10.1007/ s10072-020-04974-6.

Peter Lackner
Clinic Floridsdorf, Clinic Penzing, Vienna, Austria

Довготривалі когнітивні наслідки ЧМТ — дослідження CAPTAIN

Доктор Peter Lackner прочитав завершальну лекцію вебінару на тему, яку вже обговорював доктор C. Matula: результати серії досліджень CAPTAIN. Він більш ретельно охарактеризував епідеміологічну й патофізіологічну картину ЧМТ, підкресливши, що тягар ЧМТ по всьому світу розподілений нерівномірно. Клінічна картина, що розвивається після ЧМТ, теж є різноманітною і залежить від обставин. ЧМТ може призвести до смерті або вегетативного стану, але також після легкої ЧМТ може відбутися швидке відновлення функцій нервової системи. Складна патофізіологія та основні молекулярні механізми пошкодження й відновлення є результатом первинних, вторинних і третинних травм мозку й неминуче призводять до різноманітних неврологічних дефіцитів і їх клінічних наслідків. Серед них нейрокогнітивні дефіцити, характерні для дифузних травм головного мозку, що становлять особливий інтерес у науково-практичній діяльності доктора P. Lackner. Динаміці ЧМТ у часі часто передують більш очевидні клінічні симптоми й ознаки негайного пошкодження. Однак для медичних фахівців це є ключем до розуміння проблем терапії ЧМТ. Використання біомаркерів допомогло побачити й зрозуміти довгострокові наслідки ЧМТ, що виходять далеко за межі механізмів первинного й вторинного пошкодження. Нейродегенерація — це процес, що починається рано, але також відбувається навіть через місяці після первинного ушкодження. Як і очікувалося, це відображається в динаміці нейрокогнітивних дефіцитів (рис. 9).

Вони спостерігаються на всіх стадіях ЧМТ, частіше в пацієнтів із ЧМТ середнього ступеня тяжкості. У близько 15 % цих пацієнтів розвинуться довготривалі когнітивні розлади. Безумовно, нейрокогнітивні проблеми ще частіше і з ще більшою інтенсивністю будуть розвиватися в пацієнтів з більш вираженим ступенем ураження. Які основні нейрокогнітивні порушення виникають у пацієнтів з нейротравмою? Часте залучення лобової частки й сполучених структур мозку спричиняє порушення функцій навчання й пам'яті, виконавчих функцій, складної уваги й швидкості обробки інформації. Однак не слід забувати про нейроповедінкові наслідки ЧМТ, такі як порушення сну, підвищена сприйнятливість до соціальних та екологічних стресових факторів і судоми. Усі ці ефекти переплітаються з моторними дефіцитами й мають мультимодальну природу і вплив. Це є тяжкою проблемою як для клінічної практики, так і для розробки клінічних досліджень, які повинні надати нові дані, що призведуть до вдосконалення наявних стандартів ведення пацієнтів із ЧМТ. Рішення цьому виклику було надане у великих проєктах, таких як CENTER-TBI і TRACK-TBI, у яких широко використовувалися батареї нейропсихологічних тестів.

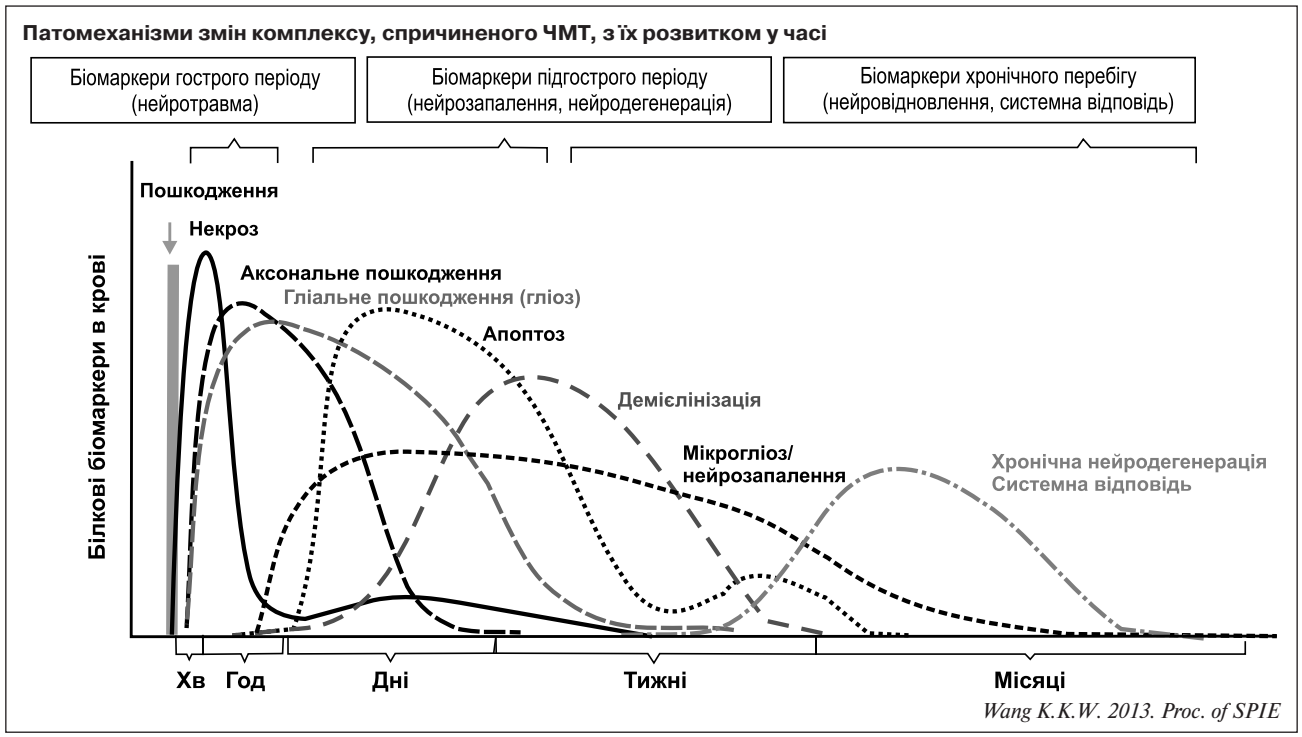
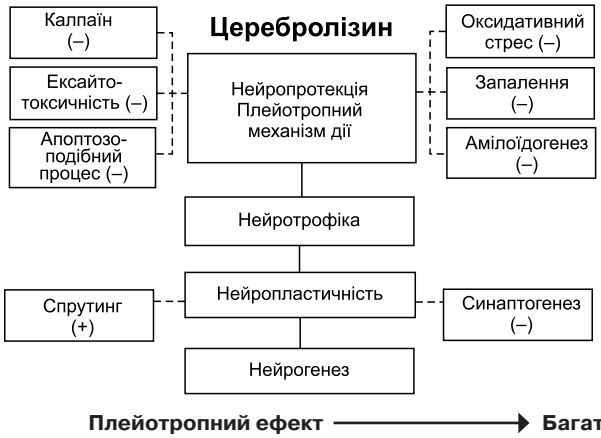


Рисунок 9. Динаміка ушкоджень у результаті ЧМТ і їх нейрокогнітивні наслідки

Дослідження CAPTAIN: критерії включення



CAPTAIN I	CAPTAIN II
18–70 років	18–80 років
Шкала коми Глазго 6–12	Шкала коми Глазго 7–12
Шкала оцінки тяжкості ушкоджень: обличчя ≤ 3, інші ділянки тіла ≤ 4	Ізольована ЧМТ (шкала оцінки тяжкості ушкоджень: інші ділянки тіла ≤ 2
Час «до голки» — 6 годин	Час «до голки» — 4 години
Індекс Карнофського перед травмою = 90	Індекс Карнофського перед травмою = 100

Дослідження CAPTAIN I: процедура дослідження

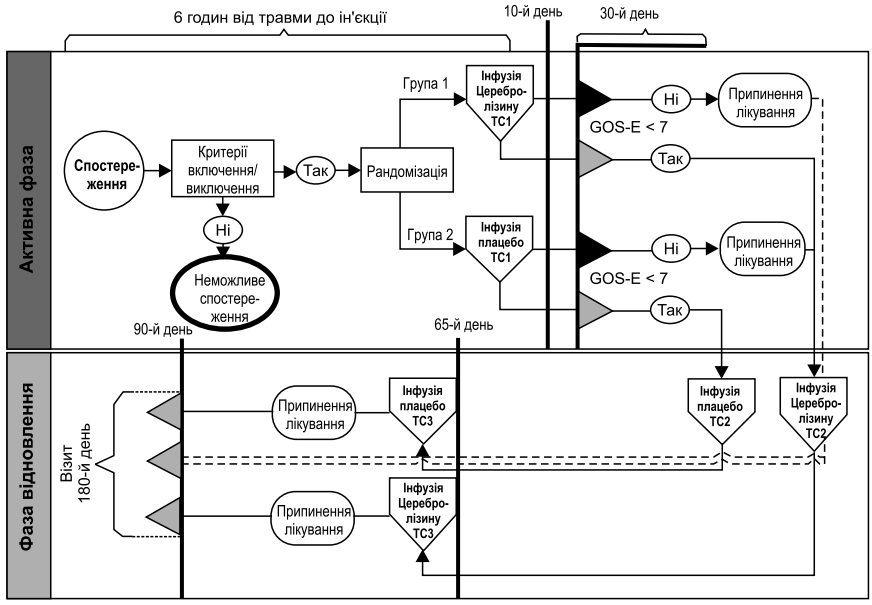
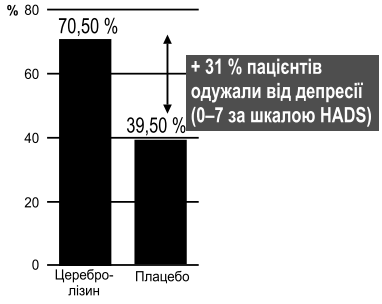


Рисунок 10. Дизайн серії досліджень CAPTAIN

Дослідницький post hoc-аналіз: депресія (підшкали депресії HADS)

Найпоширеніші супутні захворювання після ЧМТ

— Метааналіз на 90-й день
— Результат: більше ніж середній ефект лікування (0,64)
— Остаточна нормалізація показника за шкалою HADS (0–7 на 90-й день)
— Немає ознак гетерогенності двох досліджень



	Церебро-лізин	Плацебо	
Як мінімум один побічний ефект	73,5 %	73,5 %	Однаково в обох групах
Як мінімум один серйозний побічний ефект	7,8 %	18,1 %	Майже статистично достовірно на користь Церебролізину
Смерть	3,9 %	8,4 %	Суттєве, але недостовірне зменшення

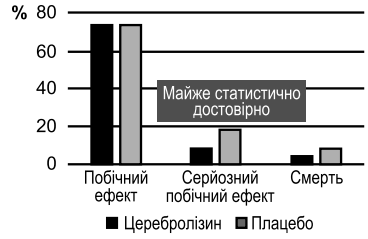


Рисунок 11. Результати досліджень CAPTAIN були підтверджені в підтверджувальному метааналізі

Наприклад, популяція пацієнтів із ЧМТ легкого ступеня в основній групі дослідження CENTER-TBI була розподілена на групу, у якій дані комп'ютерної томографії (КТ) на початковому рівні були в межах норми (неускладнена ЧМТ; n = 648), і групу, у якій на початковій КТ були патологічні зміни (ускладнена ЧМТ; n = 599). У цих двох групах досліджували й порівнювали частоту і прогресування нейрокогнітивних симптомів. Після періоду спостереження між 3 і 6 місяцями було зроблено висновок, що нейрокогнітивні показники в обох групах істотно не змінилися, певні зміни спостерігалися лише в кількох пацієнтів [1]. Було зазначено, що симптоми зберігаються незалежно від картини, виявленої на початковій КТ. Це погана новина, оскільки вплив когнітивних функцій і працездатності в повсякденному житті має велике значення. Існує добра кореляція між результатами розширеної версії шкали результатів Глазго (GOS-E) і психічними або фізичними оцінками в популяціях пацієнтів із ЧМТ легкого й тяжкого ступеня. Однак когнітивні результати не можуть однаково добре диференціювати пацієнтів у категорії GOS-E із більш сприятливим станом [2]. Отже, когнітивні функції, здається, не є добрим інструментом для оцінки результату (використовується окремо), особливо в пацієнтів з легкою ЧМТ. Натомість оцінку стану пацієнтів слід проводити за допомогою різних інструментів визначення поведінкових реакцій.

Дослідження CAPTAIN були першими дослідженнями ЧМТ, у яких застосовувався реальний багатовимірний підхід до результатів з урахуванням не тільки загальних параметрів результатів, але й нейрокогнітивних шкал, а також шкали депресії і тривоги. У пацієнтів із ЧМТ помірного й тяжкого ступеня, включених у дослідження CAPTAIN I і II, була переважно ізольована ЧМТ. Ідея багатовимірної схеми результатів відображала плейотропний, мультимодальний механізм дії досліджуваного препарату — Церебролізину. Метою цього дослідження було оцінити ефективність і безпеку використання Церебролізину в лікуванні пацієнтів після ЧМТ середнього й тяжкого ступеня як допоміжного компонента до стандартних протоколів догляду. Дослідження було розроблене для вивчення клінічних ефектів Церебролізину як у гострій (нейропротекторній) стадії, так і під час раннього й тривалого відновлення як складової стратегії нейровідновлення. Для оцінки різних наслідків ЧМТ було використано дев'ять шкал результатів. Час до першої ін'єкції був дуже коротким (6 год), а оцінка першого періоду лікування проводилася на 10-ту добу. Потім було ще 2 періоди лікування, і оцінка проводилася на 30-ту й 90-ту добу (рис. 10).

Цей підхід досить добре відображає моделі модуляції ЧМТ, як підкреслив доктор P. Lackner. Він охоплював гостру фазу, під час якої задіяно багато первинних і вторинних патофізіологічних механізмів, що призводять до початкових пошкоджень. Після цього періоду, протягом наступних тижнів і місяців, активні процеси нейродегенерації, а також процеси нейрорепарації. Як показано в роботі доктора M. Chopp, Церебролізин спричиняє реінтеграцію судинної системи в процеси нейрорепарації. Тому, на думку доктора P. Lackner, додавання третього курсу лікування Церебролізином було правильним кроком. Шкали результатів, що використовувалися в дослідженні, включали: розширену шкалу результатів Глазго, коротку шкалу оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination (MMSE)), індекс швидкості обробки інформації (PSI, частина шкали інтелекту Векслера для дорослих), тест словесно-кольорової інтерференції Струпа — версія Вікторія (VST), тест кольорового шлейфу (Color Trails Test, CTT), госпітальну шкалу тривоги й депресії (HADS) і тест постукування пальцями (використовується лише в CAPTAIN I через низьку чутливість). Одним з досягнень проєкту CAPTAIN було використання цих шкал для оцінки наслідків ЧМТ щодо нейрокогнітивних доменів (навчання й пам'ять, виконавчі функції й комплексна увага), при цьому не упускався нейроповедінковий аспект нейротравми. Популяції, включені до досліджень, були досить добре зіставлені, і результати показали зсуви до позитивних результатів за більшістю шкал, при цьому загальний складний ефект (процедура Wei-Lachin) досяг статистичної достовірності в обох дослідженнях. Потім усі критерії ефективності були оцінені як заздалегідь визначені для підтверджувального аналізу двох досліджень. Уже на 10-й день спостереження ефект лікування в популяції за протоколом (PP) досяг статистичної достовірності. Цей позитивний результат був підтверджений для пунктів спостереження 30-ї та 90-ї доби (середній показник переваги для популяцій PP та ITT). Цікаво, що через 90 днів після травми спостерігалося помітне зниження показника HADS, що свідчить про достовірне зменшення поширеності депресії серед пацієнтів, які отримували Церебролізин, порівняно зі стандартним лікуванням. Церебролізин добре переносився, і його профіль безпеки був подібним до контрольної групи (рис. 11).

Завершуючи свою лекцію, доктор P. Lackner підкреслив, що когнітивні дефіцити часто розвиваються в пацієнтів із легкою ЧМТ (15 %), особливо в пацієнтів із ЧМТ середнього ступеня тяжкості (65 %). У цих пацієнтів найбільш ураженими нейрокогнітивними доменами є пам'ять, увага, виконавчі функції, швидкість обробки інформації. Щодо більшості з цих доменів серія досліджень CAPTAIN показала ефективність лікування Церебролізином, що було додатково підтверджено в метааналізі, який показав статистично достовірний загальний позитивний ефект на 30-ту й 90-ту добу після травми в багатовимірному результаті разом зі статистично достовірним позитивним впливом на тривогу й депресію.

Список літератури

1. Voormolen D.C. et al. J. Clin. Med. 2019. 8(11). 1921. https://doi.org/10.3390/jcm8111921.

2. Wilson L. et al. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2021. 92. 407-417. doi: 10.1136/jnnp-2020-324492.

3. Vester J.C. et al. Neurol. Sci. 2021. https://doi.org/10.1007/s10072-020-04974-6.

Секція питань і відповідей, обговорення

Головне питання до доктора M. Chopp стосувалося впливу його роботи з доклінічними моделями ЧМТ на лікування й профілактику ЧМТ. Основна гіпотеза, що лежить в основі травми мозку й дегенеративних захворювань, полягає в тому, що судини мозку відіграють першочергову роль у патофізіологічній картині цих уражень. Підвищується проникність судин мозку, і коли починається продукція прозапальних цитокінів, провокується запалення. Згодом запальний стан впливає на паренхіму й мікроглію. Те, що відбувається з ендотеліальними клітинами в пошкодженій ділянці, також впливає на мікросудинну систему. Робота доктора M. Chopp показала, що коли для лікування використовується такий засіб, як Церебролізин, судинна тканина сама виробляє біологічні агенти відновлення, що містяться в екзосомах. Вони переміщуються до мікросудинної системи й запобігають процесам запалення, згортання крові й вторинному тромбозу. Це не тільки призводить до нормалізації кровообігу, але й потенційно запобігає когнітивній дисфункції, деменції і руховій дисфункції, які є вторинними після початкового впливу травми. Щоб контролювати хворобу, ми повинні розуміти, як маніпулювати регуляторними наночастинками (екзосомами), які виробляються ендотеліальними клітинами після травми й відповідають за комунікацію всередині травмованого мозку. Схоже, що Церебролізин здатний змістити реакцію судинної травми на вироблення корисних, захисних та орієнтованих на відновлення екзосом, одночасно зменшуючи вироблення тих, що пов'язані з прискоренням вторинної травми головного мозку.

Інше питання до доктора M. Chopp стосувалося потенційної клінічної користі Церебролізину в пацієнтів із ЧМТ порівняно з пацієнтами з внутрішньочерепною і субарахноїдальною кровотечею, оскільки в усіх цих пацієнтів основна патологія має виражений судинний компонент. Яку групу можна найбільш успішно лікувати Церебролізином? Робота доктора M. Chopp була зосереджена на ЧМТ, ішемічному інсульті, а також на внутрішньомозкових крововиливах. Схоже, що узагальнена відповідь на це питання полягає в тому, що судинна система довгий час не враховувалась у дослідженнях ЧМТ. Однак вона має критичне значення з клінічної точки зору, оскільки визначає результати в паренхіматозній тканині. Щоб мати здоровий орган, ви повинні мати здорову судинну систему, яка опосередковує зв'язок між різними ділянками тіла й виробляє ключові фактори, що беруть участь у процесах вторинного пошкодження й відновлення. Виходячи з судинної гіпотези, можна припустити, що лікування Церебролізином може бути корисним у всіх цих випадках.

Питання до доктора C. Matula стосувалося декомпресійної краніектомії через 4 доби і того, які, на його думку, є ключові показання на користь, а також проти її проведення в нейрохірургічній практиці. Його відповідь: декомпресійна краніектомія використовується часто набагато пізніше, ніж ми думали спочатку. Коли ми це робимо, це означає, що до цього моменту більше нічого не спрацювало. Видалення ураженої тканини (екстрена операція) не є належною декомпресійною краніектомією і не є проблематичною із часової точки зору. Проте ви повинні бути дуже уважними і вчасно проводити декомпресійну краніектомію. Ефективне правило для досвідченого нейрохірурга — виконувати втручання, коли хтось ще тільки думає про нього. Виявляється, що відкладення операції частіше є помилкою. Знову ж таки, це колективна й міждисциплінарна робота, і нейрохірург — не єдиний у процесі прийняття рішень.

Друге питання, адресоване доктору C. Matula: чи правда, що нейрохірургів цікавлять переважно короткострокові результати їх роботи, а не довгострокові? Відповідь: це мислення було поширеним 50 років тому. У наш час все абсолютно по-іншому, і сучасні нейрохірурги зосереджені набагато більше на функціональних результатах, ніж на морфологічних. Зокрема, мультимодальний нейромоніторинг змінив напрямки лікування і менталітет серед молодих нейрохірургів і зосередив увагу на функціональному результаті лікування ЧМТ.

Питання для доктора P. Lackner полягало в тому, щоб він висловив свою думку щодо поточної ролі Церебролізину в лікуванні нейротравм, беручи до уваги довгу й невдалу історію профілактичної терапії при ЧМТ (наприклад, антагоністи NMDA-рецепторів, блокатори кальцієвих каналів). Церебролізин з його плейотропною природою виглядає як справжній препарат для відновлення. Чи слід тоді його використовувати як такий при ЧМТ, поки в нас немає нічого подібного для лікування? Доктор P. Lackner підкреслив, що розумний підхід до дизайну дослідження CAPTAIN дозволяє виявляти ознаки лікування, які, ймовірно, будуть пропущені в разі традиційного дизайну, за допомогою звичайних шкал результатів, таких як GOS-E. Коли ви уважно вивчаєте результат під різними кутами (через дизайн CAPTAIN), а потім об'єднуєте позитивні сигнали в багатоваріантному аналізі, ви, з одного боку, можете краще описати складність ЧМТ, а з іншого — вплив терапевтичного втручання. Це достовірна модель з точки зору деталізації спостережень і статистичного аналізу, що буде широко прийнята для майбутніх клінічних досліджень ЧМТ. Використання Церебролізину слід розпочинати на початку лікування ЧМТ, але наслідки будуть спостерігатися пізніше через плейотропні ефекти й продовження лікування в підгострій фазі.

Інше питання полягало в тому, чи рекомендував би доктор P. Lackner включити Церебролізин у рекомендації щодо лікування ЧМТ. З огляду на відносно невеликий розмір вибірки досліджень CAPTAIN рекомендація рівня 1а все ще не є виправданою. Однак

Церебролізин повинен бути включений до рекомендацій лікування з відповідним рівнем доказовості, зазначив доктор P. Lackner.

Інше питання було адресовано доктору M. Chopp: як, на його думку, Церебролізин повинен застосовуватись у клініці? Професор M. Chopp відповів: дійсно, Церебролізин має мультимодальні ефекти, і тому його можна застосовувати в гострій, підгострій, а також у хронічній фазах. Деякі ефекти лікування Церебролізином є відкладеними, і вони розвиваються як вторинні наслідки його впливу на судинну систему. Пошкодження судин опосередковує вторинні ушкодження, характерні для травм головного мозку, що переходять у всі види неврологічних дефіцитів. Впливаючи на судинну систему Церебролізином, ми можемо усунути деякі несприятливі наслідки травми на судинну систему. Це утримувало б або значно зменшувало пошкодження, а отже, і нервово-поведінкову дисфункцію.

На завершення доктора P. Lackner попросили прокоментувати новий проєкт: Віденський центр моделювання лікування ЧМТ. Цей проєкт стосується визначення ланцюжка лікування ЧМТ, подібного до того, що було досягнуто раніше на теренах лікування інсульту. Ми хочемо створити школу лікувального ланцюжка й навчання для розвитку всього процесу лікування травм, від догоспітального етапу до перебування пацієнта в лікарні, а після цього — і в закладі нейрореабілітації. Проєкт буде відкритий для всіх медичних центрів, зацікавлених у співпраці. ■

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ
/CASE STUDY/

УДК 617.721.5-008.6-07 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.7.2021.245563

Сіделковський О.Л.
Клініка сучасної неврології «Аксімед», м. Київ, Україна

Ураження нервової системи в пацієнта із синдромом Еді (клінічний випадок)

Резюме. *Синдром Еді (Adie-Holmes), або синдром тонічної зіниці, — стан, що характеризується тріадою основних симптомів: одностороннім тонічним розширенням зіниці, парезом акомодації з відсутністю або значним зменшенням реакції зіниці на світло і зниженням сухожильних рефлексів. В основі захворювання лежить порушення функції парасимпатичної нервової системи. Синдром виникає внаслідок ураження циліарного ганглія, що забезпечує парасимпатичну іннервацію м'яза зіниці (m. sphincter pupillae), рогівки й оболонки очного яблука. Нерідко стан супроводжується порушенням функції спінальних гангліїв і, як наслідок, вегетативною дисфункцією у вигляді розладу потовиділення, зазвичай на одній стороні тіла, рідше — розладом серцевого ритму, лабільністю артеріального тиску. Частий супутник синдрому Еді — відсутність або зниження колінних рефлексів, рідше — ахіллових. Етіологія захворювання остаточно не з'ясована, не виключений бактеріальний або вірусний чинник. Діагностика синдрому Еді переважно заснована на клінічному зіставленні симптомів захворювання, а також на ретельному й всебічному огляді нейроофтальмолога з обов'язковим проведенням тестування зіничних реакцій за допомогою низьких доз пілокарпіну (характерне звуження зіниці). Незважаючи на позитивний прогноз щодо життя хворого і його працездатності, стан належить до групи складнокурабельних, а лікування зводиться до симптоматичної корекції зору.*

Ключові слова: *синдром Еді; мідріаз; циліарний ганглій; вегетативна дисфункція; парасимпатична іннервація; акомодація*

Синдром Еді (Adie-Holmes), або синдром тонічної зіниці, — стан, що характеризується тріадою основних симптомів: одностороннім тонічним розширенням зіниці, парезом акомодації з відсутністю або значним зменшенням реакції зіниці на світло і зниженням сухожильних рефлексів. В основі захворювання лежить порушення функції парасимпатичної нервової системи.

Поширеність синдрому Еді в популяції коливається: від 4,7 випадку на 100 тис. до 1 випадку на 20 тис. населення. Як правило, від захворювання страждають жінки віком від 20 до 50 років.

Синдром виникає внаслідок ураження циліарного ганглія, що забезпечує парасимпатичну іннервацію м'яза зіниці (m. sphincter pupillae), рогівки й оболонки очного яблука (рис. 1).

NB! Гіперчутливість зіниці до дії холінергічних препаратів — один з основних діагностичних маркерів синдрому Еді. Фармакологічний тест проводиться за допомогою інстиляції 1% розчину пілокарпіну: здорова зіниця залишається інтактною, а при синдромі Еді — звужується.

Нерідко стан супроводжується порушенням функції спінальних гангліїв і, як наслідок, вегетативною дисфункцією у вигляді розладу потовиділення й серцево-судинної діяльності.

Частий супутник синдрому Еді — відсутність або зниження колінних рефлексів, рідше — ахіллових.

Зазначимо, що синдром названий на честь британського невролога з австралійським корінням Вільяма Джона Еді (William John Adie).

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

Для кореспонденції: Сіделковський О.Л., кандидат медичних наук, лікар-невролог, директор Клініки сучасної неврології «Аксімед», вул. Туманяна, 3, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: boss@aksimed.ua
For correspondence: Aleksey Sidelkovskiy, PhD, neurologist, director of the Clinic of Modern Neurology "Aksimed", Tumanyan st., 3, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: boss@aksimed.ua
Full list of author information is available at the end of the article.

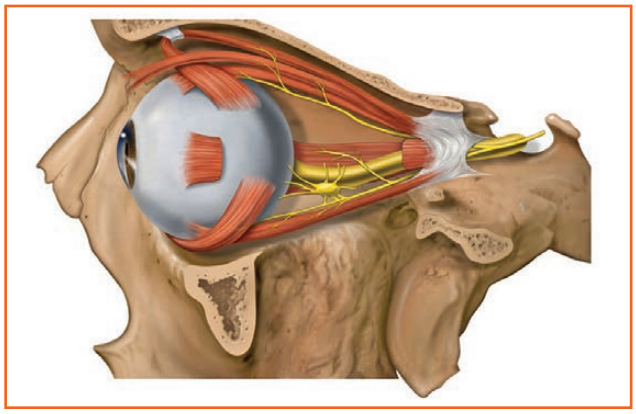


Рисунок 1. Схематичне розташування циліарного ганглію в зоні очної ямки. Джерело: wikipedia.org

NB! Циліарний, або війковий, вузол (лат. ganglion ciliare) являє собою скупчення тіл нейронів парасимпатичної нервової системи, розташованих у товщі жирової клітковини очної ямки, що відповідають за іннервацію м'яза зіниці (m. sphincter pupillae), рогівки й оболонки очного яблука.

Етіологія захворювання остаточно не з'ясована, не виключений бактеріальний або вірусний чинник.

Діагностика синдрому Еді заснована на клінічному зіставленні симптомів захворювання, а також ретельному й всебічному огляді пацієнтів нейроофтальмологом з обов'язковим проведенням тестування зіничних реакцій за допомогою низьких доз пілокарпіну (характерне звуження зіниці).

NB! Діагностичний алгоритм пошуку причин появи тонічного одностороннього мідріазу вимагає виключення ураження нервової системи блідою трепонемою (нейросифіліс).

Незважаючи на позитивний прогноз щодо життя хворого і його працездатності, стан належить до групи складнокурабельних захворювань, а лікування зводиться до симптоматичної корекції зору й вегетативної дисфункції.

Пацієнт В., 37 років, звернувся до клініки 14.09.2021 зі скаргами на розширення правої зіниці, зниження гостроти зору, дискомфорт у ділянці правого ока, відсутність потовиділення у зоні правої долоні.

З анамнезу відомо, що симптоми захворювання з'явилися у жовтні 2020 року після перенесеного стресу й постійного перенапруження зору за комп'ютером.

На момент огляду пацієнт астенізований, емоційно лабільний, фіксований на своїх відчуттях. Черепно-мозкові нерви: очні щілини D = S, мідріаз правого ока з відсутністю реакції правої зіниці на світло. Порушення акомодації за рахунок правого ока, конвергенція збережена. Обличчя симетричне, ністагму немає. Фонація, ковтання не порушені. Сухожильні рефлекси не змінені, симетричні. Патологічних рефлексів не виявлено. М'язовий тонус не змінено. Розладів чутливості не виявлено. У позі Ромберга нестійкий, пальценосову пробу виконує задовільно. Відзначається розлитий червоний дермографізм, сухість долонної поверхні правої кисті.

Вільям Джон Еді (1886–1935)

Рисунок 2. Власне клінічне спостереження синдрому Еді

Оглянутий нейроофтальмологом: анізокорія, гіперметропічний астигматизм слабкого ступеня правого ока, ангіопатія сітківки за змішаним типом, венозний стаз сітківки, рефракційна астенопія обох очей. Позитивна проба з інсталяцією 0,1% розчину пілокарпіну.

Магнітно-резонансна томографія мозку: на момент обстеження вогнищевих і об'ємних порушень не виявлено. Ознаки формування «порожнього» турецького сідла.

Беручи до уваги скарги хворого, анамнез захворювання, особливості перебігу клінічної картини й дані, отримані під час детального неврологічного й офтальмологічного огляду пацієнта, було встановлено діагноз «синдром Еді» з подальшими лікувально-профілактичними рекомендаціями: корекція гостроти зору (виписані окуляри для читання), загартувальні процедури, обмеження нераціональних фізичних і психоемоційних навантажень, нормалізація режиму праці, відпочинку, роботи з комп'ютером, вітамінотерапія, диспансерне динамічне спостереження невролога, нейроофтальмолога.

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

Список літератури

1. Бушуева Н.Н., Храменко Н.И., Бойчук И.М., Шакир М.Х. Духайр. Анизокория при синдроме Holmes-Adie. Загальна патологія і патологічна фізіологія. 2010. № 3.

2. Евтушенко С.К. Орфанные заболевания в практике невролога. К., 2020. 95 с.

3. Пономарчук В.С., Бушуева Н.Н., Храменко Н.И., Решетняк В.Б. Функциональное состояние зрительного анализатора при синдроме Эди. Офтальмологический журнал. 2012. № 6. С. 127-130.

4. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: руководство для врачей. 8-е издание, перераб. и доп. СПб.: Политехника, 2012. 623 с.

5. Bell R.A., Tompson H.S. Ciliary muscle dysfunction in Adie's syndrome. Arch. Opthalmol. 1978. Apr. 96(4). P. 638-42.

6. Ulrich J. Morphological basis of Adie's syndrome. Eur. Neurol. 1980. Vol. 19(6). P. 390-5.

Отримано/Received 11.10.2021
Рецензовано/Revised 26.10.2021
Прийнято до друку/Accepted 02.11.2021

Information about author
Aleksey Sidelkovskiy, PhD, neurologist, director of the Clinic of Modern Neurology "Aksimed", Clinic of Modern Neurology "Aksimed", Kyiv, Ukraine; e-mail: boss@aksimed.ua; https://orcid.org/0000-0002-4139-4478

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

A.L. Sidelkovskiy
Clinic of Modern Neurology "Aksimed", Kyiv, Ukraine

Nervous system disorders in a patient with Adie syndrome (a clinical case)

Abstract. Holmes-Adie syndrome, or tonic pupil syndrome, is a condition characterized by a triad of main symptoms: unilateral tonic pupil dilation, accommodative paresis without or with a significant reduction in pupillary light reflex, and decreased tendon reflexes. The disease is based on dysfunction of the parasympathetic nervous system. The syndrome results from damage to the ciliary ganglion, which carries parasympathetic innervation to the m.sphincter pupillae, cornea, and eyeball. Often the condition is accompanied by dysfunction of the spinal ganglia and, as a consequence, autonomic dysfunction in the form of sweating disorders, usually on one side of the body, rarely — by heart rhythm disorders, lability of blood pressure. A frequent sign of Adie syndrome is the absence or reduction in patellar, rarely Achilles, reflexes. The etiology of the disease is not definitively determined, bacterial or viral factors are not excluded. The diagnosis of Adie syndrome is mainly based on a clinical comparison of the symptoms of the disease, as well as on a thorough and comprehensive examination by a neuroophthalmologist with mandatory testing of pupillary responses with low doses of pilocarpine (narrowing of the pupil is characteristic). Despite the positive prognosis for the patient's life and his ability to work, the condition belongs to the group of difficult-to-treat ones, and the management consists in symptomatic vision correction.

Keywords: Adie syndrome; mydriasis; ciliary ganglion; autonomic dysfunction; parasympathetic innervation; accommodation

INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

МАТЕРІАЛИ КОНФЕРЕНЦІЇ
/PROCEEDINGS OF THE CONFERENCE/

І Науково-практична конференція громадської організації «Українська академія дитячої інвалідності» з міжнародною участю (16–18 вересня 2021 року, м. Київ, Україна, онлайн-формат)

Резюме. *16–18 вересня 2021 року згідно з Реєстром з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2021 році, вперше була проведена Науково-практична конференція ГО «Українська академія дитячої інвалідності» (УАДІ) з міжнародною участю (онлайн-формат), яка проходила за підтримки Європейської академії дитячої інвалідності (European Academy Childhood Disability, EACD). УАДІ має намір об'єднати фахівців різних галузей (лікарів, фізичних терапевтів, ерготерапевтів, логопедів (мовних терапевтів), психологів, спеціальних педагогів, медичних сестер, соціальних працівників та інших спеціалістів), які працюють із дітьми з обмеженням життєдіяльності в різних відомчих закладах, з метою обміну досвідом, впровадження сучасних доказових методів реабілітації та мультидисциплінарного підходу, зміни філософії надання реабілітаційних послуг згідно з принципами Міжнародної класифікації функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я.*

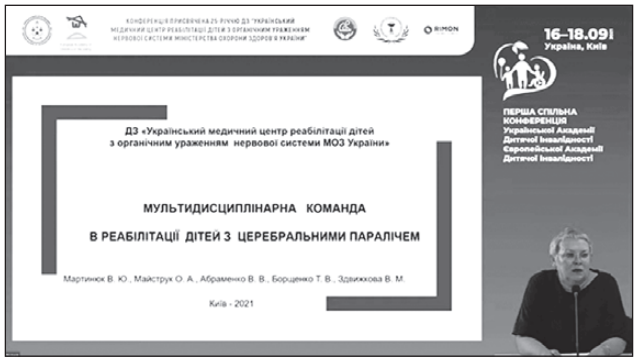
Під час проведення І Науково-практичної конференції ГО «Українська академія дитячої інвалідності» (УАДІ) були висвітлені питання, присвячені реабілітації новонароджених і дітей раннього віку з наслідками перенесеного ушкодження нервової системи в пре- та перинатальному періодах; мультидисциплінарному підходу в реабілітації дітей з церебральним паралічем та іншими органічними ураженнями нервової системи, онкопатологією; стандартам діагностики, лікування та реабілітації дітей з прогресуючими нервово-м'язовими захворюваннями (ПМД та СМА); питанням діагностики та лікування дітей з епілепсією.

Були презентовані доповіді представників 11 країн-учасниць, в тому числі України, Литви, Польщі, Італії, Словенії, Нідерландів, Бельгії, Грузії, Великобританії, США, Канади.

Серед доповідачів були відомі зарубіжні та вітчизняні науковці, зокрема Володимир Мартинюк (Київ, Україна), Андреа Гузетта (Піза, Італія), Алла Колупаєва (Київ, Україна), Адрона Праускене (Каунас, Литва), Людмила Кирилова (Київ, Україна), Станіслав Євтушенко (Київ, Україна), Раїса Моісеєнко (Київ, Україна), Володимир Козявкін (Львів, Україна), Michel Toussaint (Бельгія), Annemieke Aartsma-Rus (Нідерланди), Anna Kostera-Pruszczyk (Польща), Doug Levine (США), Sergiusz Jozwiak (Польща), Dana Cristina Craiu (Румунія), Тетяна Знаменська (Київ, Україна).

На конференції також були презентовані доповіді від ГО «Українське товариство фізичної та реабілітаційної медицини», ГО «Українська асоціація фізичної терапії», ГО «Українське товариство ерготерапевтів», Інституту спеціальної педагогіки та психології імені М. Ярмаченка НАПН України. Присутність фахівців різних спеціальностей, які входять до складу мультидисциплінарної команди при наданні реабілітаційної допомоги дітям, дозволить в подальшому надавати реабілітаційні послуги на більш високому професійному рівні, враховуючи різні аспекти життєдіяльності дитини та впроваджуючи принципи Міжнародної класифікації функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я в роботу мультидисциплінарної команди.

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



Більш детально з програмою конференції можна ознайомитися на сайті конференції за посиланням: https://rimononline.in.ua/rehabilitation160921#rec335847331.

В конференції взяли участь близько 600 учасників зі всіх регіонів України, серед яких — лікарі-неврологи дитячі (198 учасників), лікарі-психіатри дитячі (22 учасники), педіатри (48 учасників), лікарі фізичної та реабілітаційної медицини (48 учасників), фізичні терапевти (66 учасників), ерготерапевти (15 учасників), психологи (35 учасників), логопеди (20 учасників), педагоги (9 учасників), які працюють не лише в закладах охорони здоров'я, але й у соціальних центрах реабілітації, інклюзивно-ресурсних центрах.

Організатори проведення:

— кафедра дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації НУОЗ України імені П.Л. Шупика;

— ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи Міністерства охорони здоров'я України»;

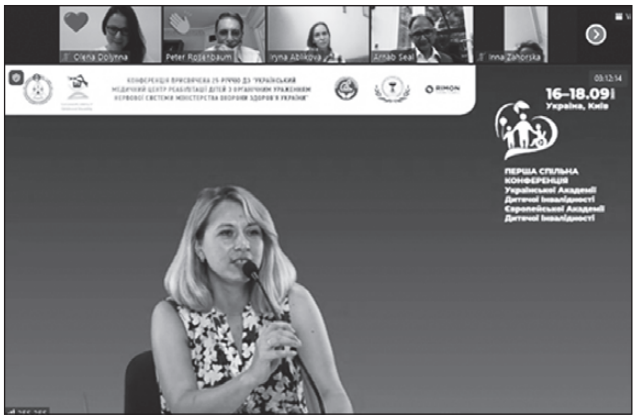
— громадська організація «Українська академія дитячої інвалідності».

В рамках конференції були проведені майстер-класи від Глобального професійного комітету освіти (Global Professional Education Committee, GPEC), Міжнародного альянсу академій дитячої інвалідності (International Alliance of Academies of Childhood Disability, IAACD):

1) вихід за рамки «фіксуючої» моделі інтенсивної терапії в реабілітації дітей з обмеженням життєдіяльності; важливо, що діти можуть робити і що вони хочуть робити;

2) доказова практика — використання ефективних методик реабілітації дітей з обмеженням життєдіяльності для прийняття рішень як на індивідуальному, так і на програмному рівні.

Майстер-класи проводили: **Арнаб Сіл (Великобританія)**, MD, DCH, DNB, FRCPCH, президент Європейської академії дитячої інвалідності (EACD), голова глобального професійного комітету освіти (GPEC, Sub-group of IAACD); **Пітер Розенбаум (Канада)**, MD, DSc, професор кафедри педіатрії та кафедри клінічної епідеміології та біостатистики Університету МакМастера, співзасновник Центру досліджень дитячої інвалідності CanChild; **Нана Ніно Татішвілі (Грузія)**, професор кафедри неврології медичного університету імені Д. Твілдіані, завідувач відділення неврології Центральної дитячої лікарні; **Дженні Керол (Великобри-**



тання), MA, MCSP, PGC(HE), директор Cerebral Palsy Cymru — Національного центру підтримки родин, які виховують дитину з церебральним паралічем, фізичний терапевт; **Катаржина Свічковська (Польща)**, віце-президент ГО батьків «Польське товариство осіб з інтелектуальними порушеннями», член Європейської групи захисту прав пацієнтів при Європейській інформаційній мережі ITACHA, педагог, співзасновник та директор навчального центру для дітей з особливими освітніми потребами у Гданську, яка виховує дитину з інвалідністю.

Матеріал підготувала Оксана Назар,
національний координатор
Європейської академії дитячої інвалідності
в Україні

O. Nazar

1st Research-to-practice conference of the public organization "Ukrainian Academy of Childhood Disability" with international participation (September 16–18, 2021, Kyiv, Ukraine, online format)

Abstract. On September 16–18, 2021, in accordance with the Register of meetings, congresses, symposiums and research-to-practice conferences to be held in 2021, the research-to-practice conference of the Ukrainian Academy of Childhood Disability (UACD) with international participation (online format) was held for the first time and was supported by the European Academy of Childhood Disability. UACD intends to unite specialists in various fields (doctors, physical therapists, occupational therapists, speech therapists, psychologists, special education teachers, nurses, social workers and other specialists) who work with children with disabilities in various departmental institutions in order to exchange experiences, introduce modern evidence-based methods of rehabilitation and a multidisciplinary approach, change the philosophy of providing rehabilitation services in accordance with the principles of the International Classification of Functioning, Disability and Health.

INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

У Києві з успіхом пройшла ювілейна 30-та Міжнародна виставка Public Health 2021

Із 6 по 8 жовтня в Міжнародному виставковому центрі в Києві відбулася ювілейна Міжнародна медична виставка Public Health 2021. Цьогоріч виставка продемонструвала ринку ефективність прямих комунікацій для налагодження та зміцнення контактів між представниками усіх сегментів галузі охорони здоров'я. Це не просто майданчик для презентації нових продуктів та технологій, а дієвий інструмент для пошуку партнерів та укладання вигідних угод, це сприятливе середовище для проведення переговорів, що веде до нового рівня ділового та професійного розвитку.

Свою продукцію представили 268 учасників, серед яких відомі світові виробники й постачальники діагностичного, лікувального, реабілітаційного та іншого медичного обладнання, матеріалів та технологій. Гідне місце серед світових лідерів зайняли вітчизняні підприємства, продемонструвавши інноваційність та конкурентоспроможність продукції. Незважаючи на ситуацію у світі, до виставки змогли доєднатися прямі виробники з Чехії, Індії, Німеччини, Польщі, Румунії. Генеральний партнер виставки — Protech Solution.

Цього року традиційну експозицію медичної виставки Public Health було доповнено спеціалізованою виставкою LabExpo, у якій взяли участь понад 40 провідних виробників та постачальників лабораторного обладнання та витратних матеріалів. Одночасне представлення ключових складових лікувальних закладів надало можливість керівникам закладів охорони здоров'я ознайомитися з пропозиціями комплексного оснащення лікарні сучасним високоточним обладнанням.

Візитною карткою медичної виставки Public Health є потужна ділова програма Public Health Congress&Events. Протягом трьох днів відбулися 84 науково-практичні заходи для медичних фахівців різних спеціалізацій. Заходи були організовані в партнерстві з Міністерством охорони здоров'я України, Національною академією медичних наук України, Українською військово-медичною академією, Національним медичним університетом ім. О.О. Богомольця, Тернопільським національним

медичним університетом ім. І.Я. Горбачевського, Київським медичним університетом, Українським центром трансплант-координації МОЗ та профільними професійними асоціаціями й організаціями.

Родзинкою виставки стала відзнака Public Health Awards, яку започаткували Premier Expo разом із ГО «Медичні лідери». Головною ідеєю відзнаки став вибір кращого медичного закладу країни в номінаціях шляхом оцінювання об'єктивних показників їх діяльності. Такий підхід створив прецедент застосування порівняльного бенчмаркінгу в державній системі охорони здоров'я, популяризації успішних практик та мотивації до розвитку закладів галузі. Заявки подали 212 медичних закладів, переможці отримали заслужену оцінку та визнання з боку медичної спільноти. Офіційну підтримку Public Health Awards надала Національна служба здоров'я України.

Переможцями в номінаціях стали:

— «Кращий заклад первинної медичної допомоги» — КП «КНП Вознесенський міський центр первинної медико-санітарної допомоги»;

— «Кращий заклад спеціалізованої медичної допомоги» — КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2»;

— «Краща приватна медична практика» — «Медична практика для родини «ФОП Татарникова О.Ю.».

Дотримуючись міжнародних стандартів проведення виставок в умовах COVID-19, організатор уперше в Україні провів безкоштовне експрес-тестування всіх учасників і відвідувачів Public Health для їх безпечного перебування та роботи на виставці.

Дані Міжнародної медичної виставки Public Health 2021

Організатор: «Прем'єр Експо», Hyve Group.

Місце проведення: Київ, Міжнародний виставковий центр, Броварський пр-т, 15.

— 268 експонентів;

— 6 країн-учасниць: Україна, Індія, Німеччина, Польща, Чехія, Румунія;

— 10 000 кв.м;

— 7409 відвідувачів, медичних спеціалістів;

— 84 заходи Public Health Congress&Events;

— 27 партнерів — співорганізаторів заходів;

— 4840 відвідувачів заходів.

До зустрічі 5–7 жовтня на Public Health 2022!

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті http://inj.zaslavsky.com.ua (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors).

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. Рукопис

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, англійською мовами. Метадані статті публікуються двома мовами (українською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті http://inj.zaslavsky.com.ua (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (головне меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції **medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файла,** що містить всі необхідні елементи (титульний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисунків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. Структурні елементи рукопису

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

— титульна сторінка;
— резюме;
— ключові слова;
— текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
— додаткова інформація;
— список цитованої літератури;
— повна інформація про авторів **англійською мовою** (ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD).

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською та англійською мовами таку інформацію:

— УДК статті;

— назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;

— П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт http://translit.net/, стандарт LC;

— повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;

— контактна інформація автора, відповідального за листування (українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється двома мовами (українською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдавайтеся до дослівного перекладу україномовного варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в україномовному варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» —і 4 рубрики в англомовному: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резю-

ме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РІНЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно випливати одне з одного. В англомовному тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити абревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виносок і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті http://inj.zaslavsky.com.ua (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується українською та англійською мовами після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або змінити їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організації, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з наказом ДАК та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, тому необхідно подати список літератури в двох варіантах — згідно з вимогами ДАК України (ДСТУ 8302:2015) та символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті **http://inj.zaslavsky.com.ua (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).**

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитування або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевіреними. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт http://www.crossref.org/guestquery, https://scholar.google.com.ua або https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Транслітерація. Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті http://translit.net/, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. Плагіат і вторинні публікації

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів https://www.antiplagiat.ru/ (для російськомовних текстів) і http://plagiarisma.net/ (для англомовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати

на електронну адресу редакції:
medredactor@i.ua
(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!)

або через форму надсилання рукопису
на сайті http://inj.zaslavsky.com.ua
(пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»).

Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор (пункт «Зареєструватися»). ■

ZASLAVSKY® Publishing house

Медична книга

БУКВАМЕД медицинская литература

Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою,
вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення:
+38 (067) 325-10-26.

Докладніше про книги на сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

НЕВРОЛОГІЯ		
H01305	Атлас электроэнцефалограмм детей с различной патологией головного мозга / Полякова В.Б. — 280 с.	**520,00**
H01288	Блокады периферических нервов / Бюттнер Й. — 272 с.	**390,00**
H01257	Ботулинический токсин типа А / Ласкави Р. — 104 с.	**261,00**
H01300	Вирусные менингиты, энцефалиты. Герпетические нейроинфекции / Деконенко Е.П., Кузнецов В.В. — 242 с.	**240,00**
H01020	Головная боль. Сборник статей под редакцией проф. О. Морозовой. — 152 с.	**100,00**
H01229	Дельфинотерапия для детей / А. Смолянинов. — 88 с.	**240,00**
H01175	Деменция. Справочник врача / Под ред. В.А. Вербенко. — 88 с.	**100,00**
H01252	Детская неврология: учебник. В 2 томах. Том 1 / Петрухин А.С. — 272 с.	**741,00**
H01006	Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение). Руководство для врачей / Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С. — 372 с.	**110,00**
H01336	Діагностичні алгоритми в неврології / Гриб В.А., Яворська Н.П., Смілевська В.В., Геник С.І. — 48 с.	**180,00**
H01334	Діагностичні алгоритми в неврології / Яворська Н.П., Гриб В.А., Смілевська В.В., Геник С.І. — 40 с.	**160,00**
H01030	Заболевания и травмы периферической нервной системы / М.М. Одинак.	**390,00**
H01312	Иллюстрированная неврология развития / Скворцов И.А. — 352 с.	**480,00**
H01298	Инсульт. Руководство для врачей / Стаховский Л.В. — 400 с.	**661,00**
H01136	Инсульт: диагностика, лечение, профилактика (2-е изд.) / З.А. Суслина, М.А. Пирадов. — 288 с.	**405,00**
H01216	Иппотерапия для детей / А.Смолянинов. — 90 с.	**240,00**
H01328	Ишемический инсульт / Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. — 286 с.	**365,00**
H01241	Інноваційні вектори нейрореабілітації. Логіка та менеджмент мультидисциплінарного підходу у відновній медицині / У.Б. Лущик. — 268 с.	**200,00**
H01188	Інсульт. Тактика, стратегія ведення, профілактика, реабілітація та прогнози (посібник для лікаря-практика) / І.С. Зозуля, Ю.І. Головченко, О.П. Онопрієнко. — 320 с.	**400,00**
H01233	Ішемічний інсульт: прогностичні аспекти клінічних, лабораторних та нейровізуальних характеристик / О.В. Ткаченко, І.О. Цьоха. — 112 с.	**100,00**
H01146	Кинезотерапия поясничного остеохондроза / В.Я. Фищенко, И.А. Лазарев, И.В. Рой. — 96 с.	**50,00**
H01344	Кинетоз / Поляков Б.И. — 328 с.	**350,00**
H01301	Клеточная терапия болезни Паркинсона / С.В.Анисимов. — 320 с.	**140,00**
H01148	Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия / Ю.Д. Кропотов. — 512 с.	**500,00**

ДОКЛАДНІШЕ ПРО КНИГИ НА САЙТІ **WWW.BOOKVAMED.COM.UA**

H01101	Конспект невролога. Часть 1: Острые нарушения мозгового кровообращения у детей и взрослых / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 128 с.	**50,00**
H01102	Конспект невролога. Часть 2: Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 96 с.	**50,00**
H01103	Конспект невролога. Часть 3: Болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, инсомния, синдром эмоционального выгорания / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 98 с.	**50,00**
H01104	Конспект невролога. Часть 4: Головная боль / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 80 с.	**50,00**
H01105	Конспект невролога. Часть 5: Эпилепсия / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 64 с.	**50,00**
H01152	Конспект невролога. Часть 6: Вопросы реабилитации / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 64 с.	**50,00**
H01165	Конспект невролога. Часть 7: Раритетные синдромы и заболевания у взрослых / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 72 с.	**50,00**
H01166	Конспект невролога. Часть 8: Раритетные синдромы и заболевания у детей / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 64 с.	**50,00**
H01262	Лекции по неврологии развития / Пальчик А.Б. — 368 с.	**396,00**
H01151	Лечим позвоночник и нервы по Брэггу / С. Столетов. — 160 с.	**50,00**
H01342	Лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия и ее связь с лице-лопаточно-перонеальной мышечной дистрофией / Казаков В.М., Руденко Л.И., Скоромец А.А. — 374 с.	**420,00**
H01155	Лучевая диагностика рассеянного склероза / Т.Н. Трофимова, Н.А. Тотолян, А.В. Пахомов. — 128 с.	**135,00**
H01149	Медицинская реабилитация постинсультных больных / Под редакцией И.З. Самосюка, В.И. Козявкина, М.В. Лободы. — 424 с.	**200,00**
H01337	Наставничество сумашедшего. Эксперемент Уильяма Берроуза / Э.Дж Лис. — 228 с.	**300,00**
H01087	Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 1 (2-е изд., испр. и доп.) (книга + CD-диск) / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова. — 624 с.	**450,00**
H01088	Неврология и нейрохирургия: учебник: в 2 т. Том 2. Нейрохирургия (2-е изд., испр. и доп.) / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова. — 420 с.	**756,00**
H01325	Неврология раннего детского возраста / Евтушенко С.К. — 287 с.	**250,00**
H01375	Неврология. Атлас-справочник / Сиделковский А. Л. — 856 с.	**1550,00**
H01222	Нейрокинезитерапия. Рука — мозг: Практическое руководство / А.Г. Смолянинов. — 52 с.	**240,00**
H01191	Нейропротектори, ноотропи, нейрометаболіти в інтенсивній терапії уражень нервової системи: Методичний посібник / І.С. Зозуля, В.Ю. Мартинюк, О.А. Майструк. — 132 с.	**60,00**
H01192	Нейропротекторы, ноотропы, нейрометаболиты в интенсивной терапии поражений нервной системы / И.С. Зозуля, В.Ю. Мартынюк, О.А. Майструк. — 132 с.	**60,00**
H01231	Нейрореабилитация: сборник лекций (том 1) / В.А. Малахов. — 170 с.	**50,00**
H01297	Нервные болезни. 5-е издание. Руководство для врачей / Ходос Х.-Б.Г. — 616 с.	**693,00**
H01144	Нервные болезни. Учебник / В.Д. Трошин. — 832 с.	**462,00**

ДОКЛАДНІШЕ ПРО КНИГИ НА САЙТІ **WWW.BOOKVAMED.COM.UA**

H01329	Нервные болезни. Учебник для мед.вузов / Одинак М.М. — 600 с.	**537,00**
H01189	Нетрадиційне лікування та профілактика нервових хвороб. Довідник лікаря-практика / О.П. Онопрієнко. — 512 с.	**400,00**
H01029	О здоровых и больных нервах. (Подарочное издание) /Д-р Р. фон Крафт-Эбинг. — 128 с.	**80,00**
	ТЕРАПІЯ, СІМЕЙНА МЕДИЦИНА	
T01270	Актуальні питання акушерства в практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Вдовиченко Ю. — 348 с.	**280,00**
T01268	Актуальні питання алергології у практиці сімейного лікаря / Кузнецова Л.В., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 322 с.	**230,00**
T01277	Актуальні питання внутрішніх хвороб в практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Хомін Л.В. — 602 с.	**380,00**
T01265	Актуальні питання геронтології і геріатрії у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Стаднюк Л.А. и др. — 528 с.	**380,00**
T01282	Актуальні питання ендокринології у практиці сімейного лікаря / Маньковський Б.М., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 130 с.	**220,00**
T01272	Актуальні питання медицини катастроф у практиці сімейного лікаря / Рощін Г.Г., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 288 с.	**180,00**
T01267	Актуальні питання медицини невідкладних станів у практиці сімейного лікаря / Зозуля І.С. — 122 с.	**180,00**
H01323	Актуальні питання нервових хвороб у практиці сімейного лікаря / Свиридова Н.К. — 239 с.	**220,00**
T01280	Актуальні питання офтальмології у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Риков С.О. — 258 с.	**350,00**
T01273	Актуальні питання паліативної та хоспісної допомоги у практиці сімейного лікаря / Губський Ю.І., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 208 с.	**180,00**
T01264	Актуальні питання педіатрії у практиці сімейного лікаря / Бережной В.В. — 342 с.	**230,00**
T01278	Актуальні питання психіатрії / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Мішиєв В.Д. — 144 с.	**180,00**
T01271	Актуальні питання радіаційної медицини у практиці сімейного лікаря / Шекера О.Г., Вороненко Ю.В. — 208 с.	**180,00**
T01274	Актуальні питання серцево-судинних хвороб у практиці сімейного лікаря / Долженко М.М., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 414 с.	**380,00**
T01269	Актуальні питання фтизіатрії у практиці сімейного лікаря / Фещенко Ю.І., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 166 с.	**180,00**
T01113	Алгоритмы диагностики / С.С. Вялов. — 128 с.	**100,00**
T01229	Алкоголизм, табакокурение, игромания, панические атаки — ушная иглотерапия и психотерапия / Я.С. Песиков. — 260 с.	**400,00**
T01195	Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания: руководство / Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. — 480 с.	**564,00**
T01126	Антибактериальная терапия в медицине критических состояний (2-е изд., исправ. и доп.) / В.И. Черний, А.Н. Колесников, И.В. Кузнецова и др. — 392 с.	**100,00**
T01103	Антиоксидантная терапия в клинической практике / Ю.Н. Шанин, В.Ю. Шанин, Е.В. Зиновьев. — 128 с.	**50,00**
T01203	Атлас и основы классической иглотерапии / Я.С. Песиков. — 220 с.	**300,00**
T01202	Атлас и основы клинической ушной иглотерапии / Я.С. Песиков. — 352 с.	**400,00**

ДОКЛАДНІШЕ ПРО КНИГИ НА САЙТІ **WWW.BOOKVAMED.COM.UA**

T01205	Болезнь Гоше / Лукина Е.А. — 64 с.	**124,00**
T01026	Бронхит (механизмы хронизации, лечение, профилактика). — 178 с.	**61,00**
T01232	Ведення випадку туберкульозу: навчальний посібник для лікарів-інтернів та курсантів / С.М. Лєпшина. — 255 с.	**100,00**
T01104	Внелабораторная диагностика и врожденные заболевания в работе врача общей практики: Учебное пособие / Под ред. Ф.Н. Гильмияновой. — 190 с.	**173,00**
T01175	Внутренние болезни (в таблицах и схемах): Справочник (3-е изд., перераб. и доп.) / Зборовский А.Б., Зборовская И.А.	**460,00**
T01130	Внутренние болезни. 333 тестовые задачи и комментарии к ним: учебное пособие (2-е изд., перераб. и доп.) / Дворецкий Л.И., Михайлов А.А., Стрижова Н.В., Чистова В.С. — 160 с.	**135,00**
T01062	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 1. Введение в клиническую медицину. Основные синдромы. Гриф УМО / Т.Р. Харрисон. — 461 с.	**304,00**
T01131	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по госпитальной терапии: учебное пособие / Ананченко В.Г. и др. — 456 с.	**351,00**
T01132	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по факультетской терапии: учебное пособие / Абрамова А.А. и др. — 640 с.	**466,00**
T01040	Внутренние болезни. Система органов пищеварения / Г.Е. Ройтберг. — 560 с.	**668,00**
T01201	Внутренние болезни: Справочник практикующего врача / Тополянский А.В. — 816 с.	**454,00**
T01055	Внутренние болезни: учебник. В 2 томах. Том 1 (2-е изд., испр. и доп.) / Под ред. Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. — 672 с.	**429,00**
T01056	Внутренние болезни: учебник. В 2 томах. Том 2 (2-е изд., испр. и доп.) (книга + CD-диск) / Под ред. Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. — 592 с.	**429,00**
T01194	Восстановительная медицина: учебник / Епифанов В.А. — 304 с.	**335,00**
T01275	Гиперчувствительность к лекарственным препаратам / Кайдашев И.П. — 288 с.	**180,00**
T01133	Госпитальная терапия. Курс лекций: учебное пособие / Люсов В.А., Байкова О.А., Евсиков Е.М. и др. — 480 с.	**459,00**
T01080	Депрессии и неврозы в общемедицинской практике. Клиника. Диагностика. Лечение. Клинические случаи / М.Б. Никишова. — 136 с.	**62,00**
T01263	Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение / Поворознюк В.В. — 261 с.	**220,00**
T01246	Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / Поворознюк В.В. — 261 с.	**220,00**
T01142	Диагностика болезней внутренних органов: Т.6. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. Окороков. — 456 с.	**104,00**
T01208	Желчнокаменная болезнь: терапевтические аспекты / М.Б. Щербинина. — 224 с.	**60,00**
T01216	Збірник тестів з професійних хвороб (блакит.) / Ткачишин В.С. — 131 с.	**100,00**
T01060	Избранные лекции по внутренним болезням / Н.А. Мухин. — 240 с.	**135,00**
T01276	Как избежать сердечно-сосудистых катастроф / Коваленко В.В. — 80 с.	**80,00**
T01172	Клинический диагноз: учебное пособие / Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. — 224 с.	**358,00**
T01164	Клінічна гепатологія: Навчальний посібник / І.М. Скрипник, Т.В. Мельник, М.М. Потяженко. — 424 с.	**100,00**

Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД» на сайті: www.bookvamed.com.ua

«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

● 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 гемодеріват 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 іоносомінних 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/C111/0094

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