

СТРАТЕГІЇ ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦІЇ ПРИ ГОСТРОМУ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ: ВИГАДКА ЧИ РЕАЛЬНІСТЬ?

Вебінар EVER Pharma (16 березня 2023 р.)

Використання церебропротекторних (раніше — нейропротекторних) стратегій у лікуванні гострого ішемічного інсульту, особливо в рамках часового вікна проведення тромболілізу та тромбектомії, стало актуальною темою останніми роками. Модератором вебінару був Dr. Marc Ribo (Barcelona, Spain). Разом із двома відомими клініцистами — спеціалістами з інсульту, Dr. Roni Eichel (Jerusalem, Israel) та Dr. Slaven Pikija (Salzburg, Austria), він надав огляд наукового обґрунтування такої концепції лікування.

Marc Ribo

Professor of Neurology, Department of Neurology at University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

ВСТУПНА ПРОМОВА

Під час обговорення майбутніх стратегій лікування інсульту однією з найважливіших тем є питання, чи може нейропротекція (можливо, ліпше використовувати більш відповідну назву — церебропротекція) мати переваги у клінічній медицині. У вступному слові до вебінару «Церебропротекторні стратегії при гострому ішемічному інсульті: вигадка чи реальність?» Dr. Marc Ribo перш за все озвучив коротку історію досліджень з нейропротекції.

Основна частина лекції була присвячена висвітленню нещодавніх наукових статей, у яких прогнозується, що нейропротекція може посідати важливе місце в концепції лікування гострого ішемічного інсульту у поєднанні з реканалізаційною терапією.

Нарешті, Dr. Ribo приділив увагу консенсусній заяві конференції STAIR-2019, у якій не лише було введено новий термін: **церебральна цитопротекція**, або **церебропротекція**, але також продемонстровано, що він може успішно застосовуватися в терапії гострого інсульту.

Останній слайд доповіді Dr. Ribo є переконливою ілюстрацією того, що успішне впровадження церебропротекторних препаратів можливе, якщо їх терапевтичною мішенню стане вся нейроваскулярна одиниця. Це є можливим лише в тому разі, якщо центром дослідження стратегій церебропротекторного лікування будуть засоби з мультимодальними та плейотропними властивостями, як-от Церебралізин.

Roni Eichel

Chair of Department of Neurology, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel

ЗАСТОСУВАННЯ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ ПІСЛЯ ЕНДОВАСКУЛЯРНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСТРОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Dr. Roni Eichel розпочав свою презентацію з обговорення необхідності додаткових варіантів лікування, оскільки приблизно у половині популяції пацієнтів реканалізація сама собою не призводить до поліпшення довгострокового результату.

Феномен невідновленого кровотоку в результаті EVT (ендоваскулярна терапія) широко визнаний основною причиною незадовільного результату та свідчить про необхідність призначення лікування, заснованого на доказах, на додаток до тромболілізу та тромбектомії.

Dr. Eichel підкреслив, що метою призначення церебропротекторних препаратів у лікуванні інсульту є зниження смертності та інвалідності. В останній частині своєї презентації Dr. Eichel коротко подав нещодавно розпочате дослідження CERECAP (Cerebrolysin RECanalization And Perfusion), у якому оцінюються безпечність і ефективність нейротрофічного препарату Церебралізин як додаткової терапії після EVT у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом з або без застосування в/в tPA.

Slaven Pikija

Neurologist, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg, Austria

ЦЕРЕБРОЛІЗИН — ВАЖЛИВИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ В ІНСУЛЬТНОМУ ВІДДІЛЕННІ: РЕКОМЕНДАЦІЇ, ВИПРОБУВАННЯ ТА НОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Dr. Pikija розпочав свою лекцію з того, що в лікарні, де він працює, Церебралізин вважається стандартною додатковою терапією при гострому ішемічному інсульті для пацієнтів як у межах вікна реканалізації, так і поза ним.

Після короткого огляду історії впровадження Церебралізину в клінічну практику Dr. Pikija навів кілька випадків пацієнтів, які лікувалися з приводу інсульту стовбура мозку в інсультному відділенні, де він працює, і продемонстрували несподівано позитивний результат після застосування Церебралізину. Таким чином, негайне призначення Церебралізину може бути одним із найважливіших факторів для сприятливого результату у пацієнта з гострим ішемічним інсультом у стовбуровій частині мозку.

В останній частині лекції Dr. Pikija поділився своїми поточними дослідницькими проектами, які базуються на великому досвіді лікування Церебралізином, клінічними спостереженнями та професійними інтересами з точки зору лікаря, який лікує інсульт. Першою пропозицією Dr. Pikija є лонгitudинальна оцінка лейкоареозу (ЛА) та впливу Церебралізину на основі даних МРТ.

Dr. Pikija висунув гіпотезу, що Церебралізин з його відомими церебропротекторними властивостями, стабілізацією гематоенцефалічного бар'єра та протизапальними якостями може позитивно впливати на ЛА після першого інсульту.

СПЕЦІАЛЬНА ДОПОВІДЬ

КРУГЛИЙ СТИЛ З АКАДЕМІЧНОЇ ІНДУСТРІЇ ЛІКУВАННЯ ІНСУЛЬТУ

Цитопротекція мозку в еру реперфузії

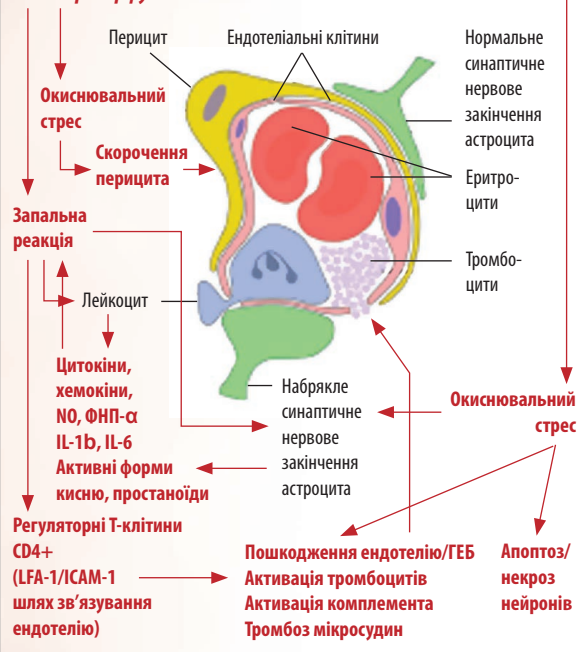
Основні пункти круглого столу з академічної індустрії лікування інсульту (STAIR X) *Stroke*. 2019; 50; 1026-34191031

- ➔ Нейропротекторні стратегії при гострому ішемічному інсульті досі не показали переваг щодо первинних клінічних кінцевих точок у рандомізованих клінічних дослідженнях.
- ➔ Наукові огляди 30-річної історії невдалих спроб застосування нейропротекторів виявили значні недоліки як у доклінічних, так і у клінічних програмах розробки більшості нейропротекторних засобів.
- ➔ Існують нові можливості для вивчення та перепрофілювання попередніх нейропротекторів, а також для вивчення та розробки нових нейропротекторних засобів як допоміжного лікування на додаток до реперфузійної терапії.
- ➔ Ми рекомендуємо змінити термін «нейропротекція» на «цитопротекція мозку», щоб точніше описати передбачувану мету захисту всіх структур мозку, уражених інсультом.
- ➔ Враховуючи передбачувану мету щодо широкого захисту, ми рекомендуємо віддати перевагу цитопротекторним підходам, які чинять плейотропний вплив на численні мішені ішемічного каскаду.
- ➔ Успішна реперфузія дає можливість розглянути нові підходи до цитопротекції як додаткову терапію відповідно до кількох різних стратегій, а саме введення цитопротектора на догоспітальному етапі або в лікарні, до або після тромбектомії, включно з цільовою колатеральною цитопротекцією.
- ➔ Для ефективного тестування цитопротекторних агентів для мозку ми розробляємо рекомендації щодо доклінічних моделей і клінічних випробувань, які стосуються епохи тромбектомії, включно з клінічними та нейровізуалізаційними біомаркерами ефективності.

ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦІЯ ПРИ ГОСТРОМУ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

З цими новими визначеннями, новими підходами й оновленою ретельною увагою поліпшиться перспектива церебропротекторної терапії

Ішемія-реперфузія



Докладніше читайте на с. 16

ОДИН КРОК. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.
Минулого місяця Павло Іванович переніс інсульт.
Сьогодні він виграв свою першу партію.

- Удвічі збільшує шанси пацієнта на виживання⁵
- Втричі краще відновлює моторну функцію⁶
- Втричі більше пацієнтів повертаються до повної незалежності⁷
- Покращує когнітивні функції⁸ та зменшує депресію⁷
- Високий рівень безпеки^{9, 10}

Церебралізин® 5 мл
Розчин для ін'єкцій
Для внутрішнього/зовного та внутрішньовенового введення
5 ампул по 5 мл

Церебралізин® 10 мл

Церебралізин® 20 мл

Австрійська якість.
Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

Церебралізин®
Возз'єднує нейрони.
Надихає на життя.

1. Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft. Positionspapier – Update. neurologisch. 2018. Supplement 3/2018. https://www.xm-gsf-na.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018_OEGSF_neurologisch.pdf. 2. Leitlinien-Rehabilitative Therapie bei Am-
paresse nach Schlaganfall. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/080-001.html>. 3. Evidence-Based Review Stroke Rehabilitation and in Clinician's handbook. Chapter: Upper Extremity Motor Rehabilitation Interventions. [http://www.ebri.com/evidence-re-
view/10-upper-extremity-interventions](http://www.ebri.com/evidence-re-
view/10-upper-extremity-interventions). 4. <https://doi.org/10.1111/ene.14936>. 5. Heiss W-D, Brainin M, Bornstein M, Tuomilehto J, Hong Z. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke*. 2012; 43:630-636. 6. Chang et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurology* (2016) 16:31. 7. Mure-
sanu D.F., Heiss W.-D., Hoemberg V., Bajenay O., Hong Z. Cerebrolysin And Recovery After Stroke (CARs) a randomized placebo-controlled double-blind, multicenter trial. *Stroke*. 2016 Jan; 47(1):151-159. 8. Ladurner G, Kalvach P, Moessler H. Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *J Neural Transm*. 2005 Mar; 112(3):415-28. 9. Thome J. et al. *Drugs of Today* 2012, 48(Supplement A): 63-69. 10. Strlicuc S. et al. Safety of Cerebrolysin for Neurorecovery after Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Twelve Randomized-Controlled Trials. *Pharmaceuticals*. 2021;14:1297.

*Німецькі рекомендації використовують Швейцарське товариство реабілітації Церебралізин® (CEREBROLYSIN®). Психотропні та моторні препарати. Код АТС M06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебралізину® (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). Показан-
ня: органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стані після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). Протипоказання: підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функцій нирок. Побічні реакції. Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебралізин® відмічаються рідко (> 1/10000 – < 1/1000) або мають поодинокі випадки (< 1/10 000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопапульозні вис-
пання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. Фармакологічні властивості. Церебралізин® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональну і синаптичну пластич-
ність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. Спосіб застосування та дози. Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, пато-
логії, яку він має, та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10-20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доти, доки спостерігається поліпшення стану паціє-
нта внаслідок терапії. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для фахівців у галузі охорони здоров'я. Р.п. МОЗ України: № UA/9989/01/01, дієсне від 18.03.2014. www.cerebrolysin.com.ua



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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

www.mif-ua.com



Том 19, № 4, 2023

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

Харківська медична академія післядипломної освіти
Донецький національний медичний університет



**МІЖНАРОДНИЙ
НЕВРОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ**

**INTERNATIONAL
NEUROLOGICAL
JOURNAL**

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

Том 19, № 4, 2023

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





МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Том 19, № 4, 2023

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:

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.

Українською та англійською мовами

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

Формат 60×84/8. Ум. друк. арк. 6,28.
Тираж 7 000 прим. Зам. 2023-inj-138.

Адреса редакції:

а/с 74, м. Київ, 04107, Україна

PO 74, Kyiv, 04107, Ukraine

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.

zaslavsky@i.ua

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107, Україна

Свідцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Володимир Іванович СМОЛАНКА

Редакційна колегія

Бучакчийська Н.М. (Запоріжжя, Україна)

Волошина Н.П. (Харків, Україна)

Головченко Ю.І. (Київ, Україна)

Дельва М.Ю. (Полтава, Україна)

Дзяк Л.А. (Дніпро, Україна)

Дубенко А.Є. (Харків, Україна)

Дубенко О.Є. (Харків, Україна)

Зозуля І.С. (Київ, Україна)

Карабань І.М. (Київ, Україна)

Кириллова Л.Г. (Київ, Україна)

Козьолкін О.А. (Запоріжжя, Україна)

Кузнецов В.В. (Київ, Україна)

Літовченко Т.А. (Харків, Україна)

Мальцев Д.В. (Київ, Україна)

Мартинюк В.Ю. (Київ, Україна)

Міщенко В.М. (Харків, Україна)

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)

Тріщинська М. А. (Київ, Україна) —

заступник головного редактора

Фартушна О.Є. (Київ, Україна)

Цимбалюк В.І. (Київ, Україна)

Шкробот С.І. (Тернопіль, Україна)

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, 2023
© Донецький національний медичний університет, 2023
© Заславський О.Ю., 2023

Зміст

Огляд

Дубинецька В.М.

Основні етіопатогенетичні фактори,
особливості клінічного перебігу, діагностики
та лікування ішемічного інсульту в осіб
молодого віку 5

Практикуючому неврологу

**Стратегії церебропротекції при гострому
ішемічному інсульті: вигадка
чи реальність? Вебінар EVER Pharma
(16 березня 2023 р.) 16**

Marc Ribo

Вступна промова 16

Roni Eichel

Застосування Церебролізину
після ендovasкулярної терапії
гострого ішемічного інсульту 18

Slaven Pikija

Церебролізін — важливий препарат
для використання в інсультному відділенні:
рекомендації, випробування та нові
дослідження 18

Трінус К.Ф.

Легка вибухова травма: аналіз скарг
на запаморочення 20

Оригінальні дослідження

Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Мірошников О.О., Берегела О.В.

Особливості перебігу епілептичних
енцефалопатій, спричинених мутаціями гена
SCN1A 25

Петрів Т.І., Рафт Мохаммад Дауд Альмхайрат,
Татарчук М.М., Лузан Б.М., Цимбалюк Ю.В.,
Цимбалюк В.І.

Довготривала інвазивна електростимуляція
периферичного нерва у функціональному
відновленні нервово-м'язового апарату
в експерименті 35

Жежер А.О., Жежер Н.П.

Застосування наркотичного анагетика
фентанілу з метою корекції порушень
вегетативного регулювання пологів 42

Лабунець І.Ф., Пантелеймонова Т.М., Утко Н.О.,
Кирик В.М., Савосько С.І., Літошенко З.Л.

Зміни числа макрофагів, Т-лімфоцитів,
активності антиоксидантних ферментів
у головному мозку, поведінки і структури
нейронів центральної нервової системи
у дорослих і старіючих мишей різних ліній
із МФТП-індукованою моделлю паркінсонізму 45

Contents

Review

V. M. Dubynetska

The main etiopathogenetic factors,
features of the clinical course, diagnosis
and treatment of ischemic stroke
in young people 5

To Practicing Neurologist

**Cerebroprotective strategies in acute
ischemic stroke: fiction or reality?
Webinar EVER Pharma
(March 16, 2023) 16**

Marc Ribo

Introduction 16

Roni Eichel

Post-endovascular Cerebrolysin
treatment for acute ischemic
stroke 18

Slaven Pikija

Cerebrolysin is an essential
medication in stroke unit
management: guidelines,
trials and new research 18

K. Trinus

Mild blast injury:
vertigo complaints analysis 20

Original Researches

L.G. Kyrylova, O.O. Yuzva, O.O. Miroshnikov, O.V. Berehela

Features of epileptic
encephalopathy caused by SCN1A
mutation 25

T.I. Petriv, Raft Mohammad Daoud Almhairat,
M.M. Tatarchuk, B.M. Luzan, J.V. Tsybaliuk,
V.I. Tsybaliuk

Long-term invasive electrical stimulation
of peripheral nerve in the functional
recovery of neuromuscular complex
in experiment 35

A.O. Zhezher, N.P. Zhezher

Use of the narcotic analgesic fentanyl
to correct violations
of the autonomic regulation of childbirth 42

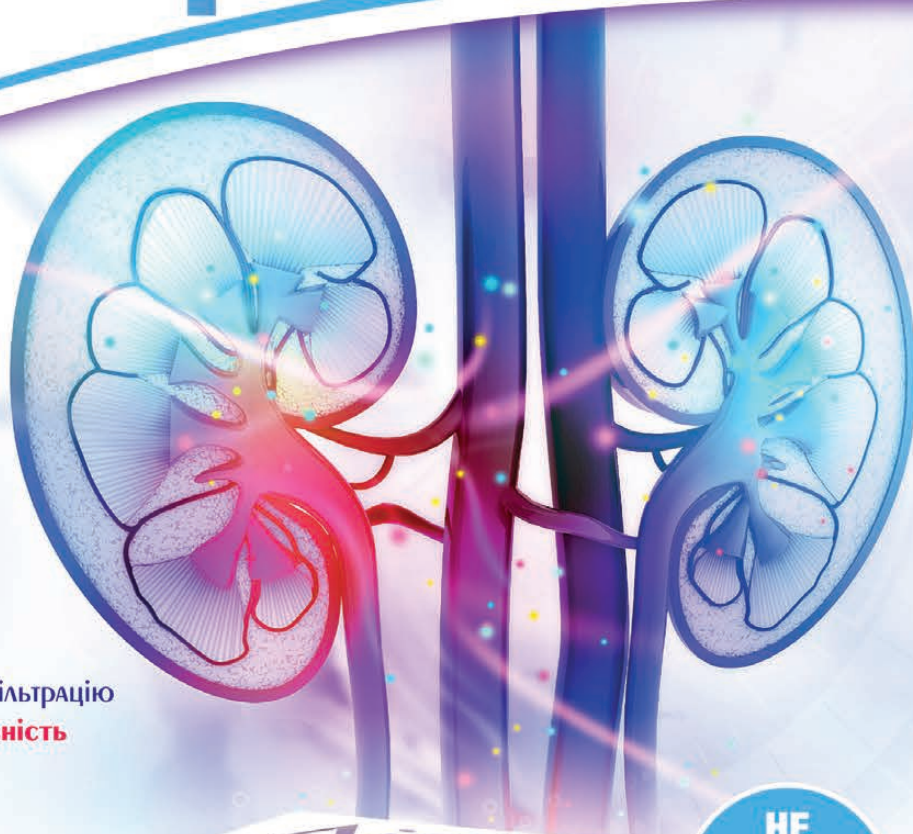
I.F. Labunets, T.M. Panteleymonova, N.O. Utko,
V.M. Kyryk, S.I. Savosko, Z.L. Litochenko

Changes in the number of macrophages,
T-lymphocytes, activity of antioxidant enzymes
in the brain, behavior and structure of the central
nervous system neurons in adult and aging mice
of different strains with the MPTP-induced model
of parkinsonism 45

Лібера[®] БІХЕЛС LIBERA



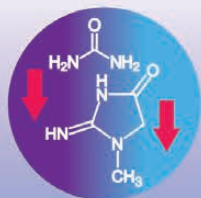
ЕКСТРАКТ
ЛЕСПЕДЕЗИ
ГОЛОВЧАСТОЇ



ПОКРАЩУЄ
клубочкову фільтрацію
**Блокує активність
АПФ**



Сприяє **ЗБІЛЬШЕННЮ**
ниркової фільтрації



ЗМЕНШУЄ рівень
креатиніну і сечовини



ЗБІЛЬШУЄ
діурез



По
1 капсулі



**3 рази
на добу**



Протягом
3 місяців

МОЖЕ ВИКОРИСТОВУВАТИСЬ У ПАЦІЄНТІВ З ДІАБЕТОМ[†]

1. Wagner, Hildebert, And Gabriele Elbl. ACE-inhibitory procyanidins from Lespedeza capitata. Planta medica 58.03 (1992): 297-297.

2. Батюшкин, М.М. Методические основы оценки скорости клубочковой фильтрации в урологической практике. Вестник урологии 1 (2017).

3. Yarell, Eric. Botanical medicines for the urinary tract. World journal of urology 20.5 (2002): 285-293.

4. Sharma, Bhashi Raj, et al. Anti-oxidant and anti-diabetic activities of Lespedeza cuneata water extract. Journal of Medicinal Plants Research 8.27 (2014): 935-941.

Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи Державної служби України з питань безпеки харчових продуктів та захисту споживачів № 602-123-20-2/4764 від 16.12.2016 року на заміну № 1 до TV. Не є лікарським засобом. Призначено для розповсюдження на конференціях, симпозіумах та семінарах з медичної тематики.

УДК 616-089.844:616.831

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.4.2023.1005>

Дубинецька В.М.

КНП «Центральна міська лікарня» Рівненської міської ради, м. Рівне, Україна

Основні етіопатогенетичні фактори, особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування ішемічного інсульту в осіб молодого віку

Резюме. Дана стаття присвячена актуальній тематиці сьогодення — ішемічним інсультам в осіб молодого віку. На даний час ідентифіковано понад 150 причин ішемічного інсульту, найпоширенішими з яких є антифосфоліпідний синдром, хвороба Фабрі, генетичні мутації, набуті та вроджені тромбофілії, вади серця, низка інфекційних агентів, коморбідні нозології (мігрень), вживання наркотичних середників. Особливу увагу приділено моногенним порушенням, які дебютують з ішемічного інсульту або в яких даний тип інсульту є однією з провідних характеристик. У статті детально висвітлено характерні особливості кожної патології, методи діагностики і шляхи лікування, що є необхідним у роботі лікаря-невропатолога та лікарів інших спеціальностей.

Ключові слова: огляд; ішемічний інсульт; хвороба Фабрі; моногенні розлади; молодий вік; тромбофілії; дисекція

Вступ

Захворюваність на ішемічний інсульт в осіб молодого віку зростає з 1980-х років, що відбувається паралельно зі збільшенням поширеності судинних факторів ризику і зловживання психоактивними речовинами серед молодого населення. Окрім того, дана вікова когорта має значно ширший діапазон факторів ризику, ніж особи похилого й старечого віку, зокрема, такі як вагітність/пологовий період і використання оральних контрацептивів, а наявність гіподинамії, надмірного вживання алкоголю й куріння значно поглиблює існуючі ризики. Визначено понад 150 ідентифікованих причин ішемічного інсульту в осіб молодого віку, включно з рідкісними спадковими захворюваннями, що спричинені мутацією одного гена (так звані моногенні розлади). Протягом останніх років досягнуто успіхів у діагностиці й лікуванні інсульту в молодих пацієнтів, зокрема виконано генетичну характеристику моногенно-

го васкуліту внаслідок дефіциту аденозиндезамінази-2 та ендovasкулярне закриття відкритого овального вікна з метою вторинної профілактики. Сумарна частота повторного інсульту становить 15 % через 10 років [1].

Захворюваність на ішемічний інсульт у молодих людей надзвичайно розрізняється у світі, коливаючись приблизно від 8 на 100 000 людино-років у Європі до понад 100 на 100 000 людино-років в Африці південніше від Сахари [2, 3].

Традиційні фактори ризику, вибрані вікові критерії, етнічна приналежність, генетичні, соціально-економічні й кліматичні фактори можуть пояснити таку закономірність [4].

Сучасна ангіоневрологія приділяє значну увагу провідним причинам виникнення ішемічного інсульту в молодого працездатного населення, адже знаючи, що спричиняє хворобу, ми можемо ефективно проводити вторинну профілактику і значно поліпшувати якість

життя конкретного пацієнта, його родини в цілому, забезпечуючи підтримку успішних нейрореабілітаційних втручань після судинної катастрофи, зменшуючи ризики повторних випадків.

Мета роботи: проаналізувати й виокремити ключові етіопатогенетичні фактори й особливості клінічного перебігу ішемічного інсульту в осіб молодого віку з урахуванням критеріїв діагностики та методів лікування.

Матеріали та методи

Виконано аналіз сучасної фахової медичної літератури в Україні та світі, медичної бази даних PubMed, Medscape.

Результати та їх обговорення

У масштабному дослідженні SIFAP (інсульт у молодих пацієнтів із хворобою Фабрі) подана частота поширеності факторів ризику в пацієнтів з ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою віком від 18 до 55 років з 2007 по 2010 рік: з найвищою частотою спостерігалися абдомінальне ожиріння (64 %), тютюнопаління (55 %), адинамія (48 %) та артеріальна гіпертензія (47 %). Більшість судинних факторів ризику значно поширені серед осіб чоловічої статі [5].

Мігрень з аурую можна вважати фактором ризику раннього ішемічного інсульту. Співвідношення шансів на ішемічний інсульт у пацієнтів, які хворіли на мігрень з аурую, з урахуванням кардіоваскулярних факторів ризику і сімейного анамнезу мігрені [6] становило 2,3 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,5–3,3), чого не спостерігалось за відсутності аури. Згідно з даними датського загальнонаціонального популяційного когортного дослідження [7], зв'язок виявляється сильнішим у короткостроковій перспективі (від 0 до 1 року) після встановлення діагнозу мігрені, ніж у довгостроковій перспективі (до 19 років), зокрема в жінок [8]. Важливо, що мігрень взаємодіє з факторами ризику навколишнього середовища, оскільки куріння збільшує ризик інсульту, пов'язаного з мігренню, приблизно в 10 разів, комбіновані оральні контрацептиви — у 17 разів, а поєднання всіх трьох — більше ніж у 30 разів [9].

Кокранівський огляд продемонстрував, що ризик ішемічного інсульту збільшувався в 1,7–6 разів у жінок, які використовували комбіновані оральні контрацептиви, порівняно з тими, хто їх не використовував. Ризик ішемічного інсульту або інфаркту міокарда (ІМ) збільшується з більш високими дозами естрогену і подвоюється для жінок, які приймають таблетки, що містять ≥ 50 мкг естрогену [10].

Ішемічний інсульт виникає менше ніж у 20 випадках на 100 000 вагітностей [11] з найвищим ризиком у третьому триместрі, перед пологами й у післяпологовому періоді. Механізми ішемічного інсульту, пов'язаного з вагітністю, включають стан гіперкоагуляції внаслідок вагітності, еклампсію, перинатальну кардіоміопатію, емболію амніотичною рідиною і оборотний синдром церебральної вазоконстрикції [12].

Сильний кореляційний зв'язок між відкритим овальним вікном і розвитком ішемічного інсульту біль-

ше виявляється в людей молодшого віку (приблизно в 5 разів), ніж у літніх людей (приблизно у 2 рази), порівняно з особами без інсульту або з верифікованими причинами інсульту [13].

Розмір відкритого овального вікна і супутня аневризми міжпередсердної перегородки можуть нівелювати ризик ішемічного інсульту та імовірність того, що даний дефект буде його причиною [14]. Супутні фактори ризику, що збільшують ризик інсульту через відкрите овальне вікно, включають іммобілізацію, вагітність, а також генетичні й набуті гіперкоагуляційні стани. За оцінками шкали, що визначає ризик парадоксальної емболії, виділено, що молодший вік (шкала від 0 до 5 відповідно до вікової групи: 5 балів — для віку 18–29 років, 0 балів — для віку ≥ 70 років), кортикальний інфаркт і відсутність судинних факторів ризику дають більше балів і більшу ймовірність інсульту [15].

Тривале або епізодичне вживання алкоголю призводить до підвищення ризику серцевих аритмій і несприятливо впливає на гемостаз, фібриноліз і згортання крові. Особи, які зловживають алкоголем, також схильні до більш частих травм голови та шиї, що може спричиняти дисекцію магістральних судин [16].

Канабіс, опіати, кокаїн, амфетамін і споріднені речовини, а також нові дизайнерські наркотики можуть формувати схильність до ішемічного інсульту через виникнення гіпертонічного кризу, вазоконстрикції, активації тромбоцитів, прискореного атеросклерозу, токсичного васкуліту, серцевих аритмій, кардіоміопатій, а також септицемії та ендокардиту, особливо при внутрішньовенному введенні [17]. Швидке вживання кокаїну протягом 24 годин пов'язане із шестикратним збільшенням ризику ішемічного інсульту [18].

Проведене когортне дослідження за участю 178 962 хворих на новоутворення віком від 15 до 39 років показало зростання частоти ішемічного інсульту вдвічі. Фінське перехресне дослідження за участю 1002 молодих пацієнтів з ішемічним інсультом виявило новоутворення в 7,7 %, з яких у 3,6 % діагноз встановлено ще до першого ішемічного інсульту, в 0,3 % — під час госпіталізації з моменту виникнення інсульту і в 3,8 % — після госпіталізації [19].

Інфекційні захворювання збільшують ризик ішемічного інсульту через ендотеліальну дисфункцію, активацію тромбоцитів, вплив інших факторів ризику (наприклад, зміна сироваткових ліпідів у бік зростання ліпопротеїнів низької щільності) і створення стану гіперкоагуляції. Такі захворювання, як інфекційний ендокардит, менінгоенцефаліт або вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), можуть безпосередньо спричиняти інсульт, у той час як більшість попередніх інфекцій у пацієнтів з інсультом слід розглядати лише як фактор ризику. Інфекції респіраторної системи є найпоширенішими й асоціюються з розвитком ішемічного інсульту [20]. У ретроспективному дослідженні до 10,7 % молодих пацієнтів перенесли інфекцію за 4 тижні до інсульту, включно з інфекціями верхніх дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту і шкіри/слизових оболонок [21].

Виокремлюють хронічні інфекції, пов'язані з підвищеним ризиком ішемічного інсульту: періодонтит, хронічний бронхіт та інфекції *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, цитомегаловірус і ВІЛ (не є безпосередньою причиною) [20, 22]. Натомість сифіліс, туберкульоз, нейростисцеркоз і *Trypanosoma cruzi* (хвороба Шагаса) слід підозрювати в пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт і повернулися з ендемічних районів або родом звідти [20, 23].

Антифосфоліпідний синдром слід розглядати як одну з імовірних причин розвитку цереброваскулярної патології в осіб молодого віку (табл. 1). Для діагностики патології має бути два позитивних результати аналізу крові з інтервалом принаймні 12 тижнів, які вказують на наявність антифосфоліпідних антитіл — найчастіше вовчакових антикоагулянтів, антикардіоліпінових антитіл або анти- β_2 -глікопротеїну-I-антитіл, що реагують на білки, які зв'язуються з фосфоліпідами на плазматичних мембранах [24].

У літературі висвітлено результати 43 досить великих гетерогенних досліджень за участю 5217 пацієнтів разом з контрольною групою, у яких загальна частота антифосфоліпідних антитіл становила 17,4 % (діапазон від 5 до 56 %) із зведеним співвідношенням шансів 5,48 (95% ДІ 4,42–6,79) для цереброваскулярних подій [1].

Ризик венозного тромбоемболізму пов'язаний з поліморфними варіантами генів G1691A фактора V (Factor V Leiden), G20210A протромбіну (PT20210A) і C677T генів метилентетрагідрофолатредуктази (C677T MTHFR), вивчався в багатьох дослідженнях. Стратифікований аналіз показав сильніший вплив фактора V Лейдена на осіб, молодших за 45 років ($p = 0,036$), і протромбіну в жінок, які використовують оральні контрацептиви ($p = 0,045$) [48]. Вивчаючи спадкові тромбофілії, провели метааналіз 6860 пацієнтів і 18 025 осіб контрольної групи, що виявило вірогідний, але слабкий зв'язок (співвідношення шансів 1,40; 95% ДІ

Таблиця 1. Характеристика основних причин виникнення ішемічного інсульту в осіб молодого віку [1]

Причина	Специфічна клінічна картина	Діагностика	Лікування
1	2	3	4
Антифосфоліпідний синдром	Рецидивуючі венозні і/або артеріальні тромбози, викидні, еклампсія, плацентарна недостатність	Вовчаковий антикоагулянт, антикардіоліпінові антитіла, антитіла до β_2 -глікопротеїну-I щонайменше двічі з інтервалом не менше за 12 тижнів	Антагоністи вітаміну К з антиагрегантами і без них
Хвороба Бехчета	Ураження стовбура мозку; рецидивуючі оральні і/або генітальні виразки, увеїт; ретинальні васкуліти; вузлувата еритема, артрит; церебральний венозний тромбоз; середземноморське або азіатське етнічне походження	Лише клінічна картина, специфічних тестів немає	Симптоматичне. Використання інтерферону альфа та інгібіторів фактора некрозу пухлини проходить клінічні дослідження
Дисекція екстракраніальних артерій	Травма голови чи шиї; поява болю в шиї, голові, симптом Горнера, ураження черепно-мозкових нервів	КТ-/МР-ангіографія, цифрова субтракційна ангіографія: нерівномірний стеноз, оклюзія або розшаровуюча аневризма, подвійний просвіт; аксіальна проекція T1-зважених зображень МРТ з пригніченням жиру (інтрамуральна гематома)	Антикоагулянти чи антиагреганти протягом 6–12 місяців; довготривала терапія після повторної візуалізації за потреби
Вживання наркотичних середників	Вживання даних речовин в анамнезі, сліди від ін'єкцій на шкірі	Токсикологічне дослідження сечі	Відмова від вживання наркотиків. Лікування станів, які спричинені ними (ендокардит та ін.)
Дисекція внутрішньочерепних артерій	Головний біль	КТ-/МР-ангіографія: інтрамуральна гематома, подвійний просвіт, стеноз, оклюзія або аневризма; КТ/МРТ: ішемічний інсульт і/або субарахноїдальний крововилив	Антиагреганти; якщо аневризма прогресивно збільшується — ендovasкулярне або хірургічне лікування
Мігренозний інфаркт	Мігрень з ауурою; ішемічний інсульт асоційований з типовою ауурою, яка триває > 60 хвилин	Немає спеціальних діагностичних тестів	Відсутність специфічного лікування; уникати призначення триптанів та ерготаміну

Закінчення табл. 1

1	2	3	4
Хвороба моя-моя	Мігреноподібний головний біль; судоми; повторні ішемічні інсульти; внутрішньомозковий крововилив; хорееподібні рухи (у дітей)	КТ-/МР-ангіографія: дистальний відділ внутрішньої сонної артерії звужений, утворення колатералей	Антиагреганти, блокатори кальцієвих каналів, оперативне втручання
Післяпроменева васкулопатія	В анамнезі — променева терапія в ділянці голови, шиї або шийного відділу спинного мозку	КТ-/МР-ангіографія: дистальний відділ внутрішньої сонної артерії звужений з формуванням колатералей або без них	Антиагреганти
Первинний васкуліт центральної нервової системи	Головний біль; прогресуючі когнітивні розлади; енцефалопатія; судоми; мультифокальні ішемічні та/або геморагічні ураження мозку; відсутність ознак системного захворювання	МРТ: множинні гострі та перенесені інфаркти в різних судинних басейнах; МР-ангіографія: локальне або множинне сегментарне звуження середніх і дрібних внутрішньочерепних артерій; люмбальна пункція (плеоцитоз, підвищений рівень білка), біопсія мозку	Імуносупресивні препарати (преднізолон, потім циклофосамід)
Синдром оборотної церебральної вазоконстрикції	Періодичні громоподібні головні болі; субарахноїдальний крововилив	КТ-/МР-ангіографія: сегментарна вазоконстрикція внутрішньомозкових артерій	Усунення провокуючих факторів (наприклад, кокаїн, амфетамін); німодипін; стероїди й антиагреганти
Синдром Снеддона (сітчасте ліведо та інсульт)	Сітчасте ліведо; лакунарні інфаркти в білій речовині мозку та мості	Біопсія шкіри; скринінг на антифосфоліпідні антитіла	Антагоністи вітаміну К; антиагреганти в пацієнтів без антифосфоліпідних антитіл
Синдром Сусака (ретинокохлеоцеребральна артеріопатія)	Енцефалопатія; вогнищевий дефіцит; сенсоневральна приглухуватість; порушення зору; ураження мозолистого тіла на МРТ	Флюоресцентна ангіографія сітківки	Імуносупресивна терапія
Системний васкуліт	Загальна слабкість, лихоманка, втрата ваги, висип; неврологічні симптоми, як при первинному васкуліті центральної нервової системи; ураження різних органів	КТ-/МР-ангіографія, позитронно-емісійна томографія; біопсія шкіри, нерва або м'яза; загальний аналіз крові, швидкість осідання еритроцитів, С-реактивний білок; специфічні аутоантитіла (перинуклеарні антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла/мієлопероксидаза/протеїназа-3); аналіз ліквору (плеоцитоз, підвищений білок)	Імуносупресивна терапія

1,22–1,62) для лейденської мутації фактора V (ген F5), який сильніший для пацієнтів з дебютом інсульту у віці молодше за 40 років (співвідношення шансів 1,84; 95% ДІ 1,47–2,30) [25].

В іншому дослідженні мутація протромбіну G20210A (ген F2) не мала зв'язку з раннім початком інсульту, хоча зв'язок у цьому дослідженні виявлений у молодшій підгрупі (співвідношення шансів 5,9; 95% ДІ 1,2–28,1) [26].

Дефіцит протеїну С, протеїну S або антитромбіну III у дорослих зустрічається рідко (менше за 1 % у популяції), і їх внесок у розвиток ішемічного інсульту

був запропонований лише в одному обсерваційному когортному дослідженні, але не підтверджений дослідженнями типу «випадок — контроль» або метааналізом [27, 28].

На сьогодні закінчено дослідження, яке включало загалом 4505 молодих пацієнтів і 21 968 осіб контрольної групи з трьох етнічних груп, що ідентифікувало новий віковий локус на 10q25, асоційований з ішемічним інсультом будь-якого підтипу [29]. Зокрема, цей локус розташований поблизу HAVP2, який кодує позаклітинну серинову протеазу, яка регулює коагуляцію, фібриноліз і запальний процес, що свідчить про біоло-

гічно вірогідний механізм розвитку ішемічного інсульту. Дослідження CADISP (Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients) (пацієнти з дисекцією артерій шиї та ішемічним інсультом) включало 1393 пацієнтів з дисекцією і 14 416 пацієнтів контрольної групи та ідентифікувало один раніше незареєстрований загальногенетичний локус на PHACTR1, який збільшує ризик дисекції, та кілька додаткових локусів, які мають значний вплив [30].

Описано випадок криптогенного інсульту в молодих пацієнтів, зумовленого наявністю перетинки у каротидному басейні, які візуалізуються на КТ-ангіографії і визначаються як варіанти фіброзно-м'язової дисплазії на задній стінці каротидних судин [31].

До факторів високого ризику розвитку церебральної емболії в молодих людей належать наступні: фібриляція/тріпотіння передсердь, синдром слабкості синусового вузла, перенесений ІМ та акінезія стінок міокарда, наявність тромбів у порожнині лівого шлуночка, лівого передсердя або його вушка, уроджені вади серця, кардіоміопатії (дилатаційна, гіпертрофічна, рестриктивна, аритмогенна кардіоміопатія правого шлуночка, не класифіковані), ревматичне ураження клапанів серця, ушкодження штучного клапана, розростання вегетацій на клапанах, внутрішньосерцеві пухлини (міксوما, фіброеластома, рабдоміома, гемангіома тощо), інфекційний ендокардит, атерома аорти, ятрогенні чинники (наприклад, оперативні втручання на серці, катетеризація та електрофізіологічні дослідження на серці). До факторів низького або невизначеного ризику увійшли наявність відкритого овального вікна, аневризми міжпередсердної перегородки, кальцифікований аортальний стеноз, кальцифікація мітрального кільця, пролапс мітрального клапана, аневризми лівого шлуночка, феномен спонтанного контрастування при ехокардіографії, аневризми аорти, хибне сухожилля в лівому шлуночку, помірно/значно збільшене ліве передсердя, гіпертрофія лівого шлуночка, у тому числі концентрична (збільшена товщина стінки при нормальній масі міокарда) [32].

3-поміж спадкових причин появи ішемічного інсульту (табл. 2) виділяють такі, що починають діагностувати вже після розвитку цереброваскулярної події.

Незважаючи на значний перелік генетичних хвороб, існують нозології, які можна запідозрити за низкою клінічних особливостей, а ішемічний інсульт тоді буде лише однією з них (табл. 3).

Фенотипи моногенних розладів варіюють від ізольованого ураження центральної нервової системи до широкого спектра ураження інших систем, проте патологію можна не запідозрити, якщо типові ознаки, описані в профільній літературі, присутні вибірково. Відзначено наявність прогресуючого ураження дрібних судин головного мозку, що підтверджується на МРТ у вигляді лейкоареозу. Інсульти, викликані генетичною патологією, дебютують у дитинстві або молодому віці (наприклад, при серпоподібноклітинній анемії, нейрофіброматозі 1-го типу та розладах, пов'язаних з мутацією гена COL4A1), можуть бути ішемічними або геморагічними, а також залежать від діаметра ураженої судини [1].

Інсульти, пов'язані з хворобою Фабрі, почали активно вивчатися протягом останнього десятиліття. Мутації в гені GLA спричиняють порушення синтезу лізосомального ферменту α -галактозидази А, що призводить до накопичення глоботріазилцераміду в клітинах, що вистилають кровоносні судини шкіри, і клітинах нирок, серця і нервової системи. Класичні симптоми включають акропарестезії, ангіокератоми, гіпогідроз і помутніння рогівки, а також шлунково-кишкові симптоми й ураження вуха [40].

Метааналіз продемонстрував, що хвороба Фабрі може бути причиною криптогенних інсультів з частотою від 3 до 5 % [41], але рутинний скринінг хвороби Фабрі все ще може бути невиправданим за відсутності фенотипових ознак.

Дослідження, проведене в Малаві, з визначенням 99 % осіб з ВІЛ-статусом продемонструвало, що ВІЛ-інфекція є незалежним фактором ризику інсульту. Також пацієнти, які розпочали стандартне лікування ВІЛ протягом попередніх шести місяців, мали вищий ризик інсульту. Імовірно, це виникає через процес, подібний до запального синдрому імунної реконституції [42]. Різноманітність механізмів пов'язана з ВІЛ та інсультом, включаючи ВІЛ-асоційовану васкулопатію, васкуліт, який спричиняє аномалії внутрішньочерепних або екстракраніальних кровоносних судин головного мозку та неопластичні ураження. Опосередкований вплив — через кардіоемболію, коагулопатію в поєднанні з дефіцитом протеїну С і S. Деякі інфекції є добре встановленими причинами інсульту, а саме *Mycobacterium tuberculosis*, сифіліс і вірус вітряної віспи через підвищену сприйнятливості до них або їх реактивацію [23, 43]. Комбінована антиретровірусна терапія може виявити приховані опортуністичні інфекції, які згодом викликають інсульт. Цю можливість слід враховувати в усіх пацієнтів, які перенесли гострий інсульт або мають погіршення симптомів інсульту після початку терапії [44].

Чималий інтерес становить інфекція COVID-19, коли інсульт виникає через один-три тижні після появи перших симптомів катару верхніх дихальних шляхів. Зазвичай ішемічний інсульт в такому випадку є криптогенним, але спричинити його може тромбоз великих судин, що відбувається одночасно в різних артеріальних басейнах, кардіогенна емболія чи дисекція артерій. У пацієнтів, молодших за 50 років, спостерігалася більш тяжка первинна неврологічна картина в контексті важкого перебігу інфекції. Смертність від інсульту в пацієнтів із COVID-19 вища, ніж зазвичай, адже визначається основним захворюванням, оскільки SARS-CoV-2 пов'язаний зі станом гіперкоагуляції, що відображається в підвищених рівнях D-димеру в найбільш тяжко уражених пацієнтів [45, 46].

Першим кроком у дослідженні хворих з підозрою на інсульт є нейровізуалізація головного мозку, інтра-й екстракраніальних артерій, включно з дугою аорти, зокрема МРТ, яке включає дифузійно-зважені зображення з використанням режиму пригнічення сигналу від рідини (FLAIR) і послідовності зображень у режимі

T2. Діагностувати дисекцію магістральних судин голови та шиї, хворобу моя-моя, фіброзно-м'язову дисплазію та васкуліт крупних або середніх судин можна в більшості випадків за допомогою КТ-/МР-ангіографії. Слід зазначити, що аксіальні зрізи МРТ шиї з пригніченням сигналу від жиру на T1-зважених послідовностях є єдиним надійним методом для візуалізації гематоми артеріальної стінки при дисекції. Використання цифрової субтракційної ангіографії є золотим стандартом,

коли причина інсульту залишається невизначеною після КТ-/МР-ангіографії. Інколи може знадобитися повторне дообстеження артерій для виключення вазоконстрикції при підозрі на оборотний синдром церебральної вазоконстрикції [32].

Рутинна електрокардіографія (ЕКГ) у 12 відведеннях — дослідження першої лінії, яке може виявити приховану фібриляцію передсердь та інші причини високого ризику емболії [34]. Наявність «німої» фі-

Таблиця 2. Моногенні захворювання, що дебютують з ішемічних інсультів [1]

Нозологія, тип успадкування	Ген	Хромосома	Тип інсульту	Ураження білої речовини за даними МРТ	Інші особливості
CADASIL (церебральна ауто-сомно-домінантна артеріопатія з підкірковими інфарктами й лейкоенцефалопатією)	NOTCH3	19p13.12	Рецидивуючі лакунарні ішемічні; рідко — геморагічні інсульти	Так, значне; характерне ураження передньої скроневої частки і/або зовнішньої капсули	Мігрень з аурою; зниження когнітивних функцій; розлади настрою; судоми
CARASIL (церебральна ауто-сомно-рецесивна артеріопатія з підкірковими інфарктами й лейкоенцефалопатією)	HTRA1	10q26.13	Лакунарний, рідко — геморагічний інсульт	Так	Наявна передчасна алопеція, дорсопатія, спондильоз та ознаки для хвороби з АД спадкуванням
COL4A1 порушення, АД тип	COL4A1	13q34	Рецидивуючі лакунарні ішемічні чи геморагічні інсульти	Так, значне	Церебральні аневризми; поренцефалія; звивистість судин сітківки; захворювання нирок; крампи
Дефіцит аденозиндезамінази-2 (DADA2), пов'язаний з вузликотим поліартеріїтом, васкулопатія, АР тип	ADA2	22q11.1	Рецидивуючі лакунарні ішемічні чи геморагічні інсульти	Так	Вузликотий поліартеріїт; васкуліт дрібних судин; рецидивуючі лихоманки і livedo racemosa (мозаїка з «відкритими» візерунками з дещо випуклими шкірними венулами, що супроводжується появою коричневих або синюшних плям) у ранньому дитинстві; гепатоспленомегалія
Сімейна форма моя-моя, АР або АД тип	ACTA2, MTCP1, RNF213	Кілька, включно з X	Ішемічний чи геморагічний інсульт	Ні	Головний біль; телеангіектазії; розумова відсталість; судоми; двосторонній стеноз або оклюзія кінцевого відділу внутрішньої сонної артерії і/або проксимального відділу передньої і середньої мозкової артерій
Васкулопатія сітківки з церебральною лейкодистрофією (RCVL); АД тип	TREX1	3p21.31	Ішемічний інсульт	Так	Втрата зору; когнітивні розлади; легке порушення функції нирок і печінки; мікроангіопатія сітківки

Примітка: тут і в табл. 3: АД — аутосомно-домінантний; АР — аутосомно-рецесивний.

Таблиця 3. Моногенні захворювання, у яких ішемічний інсульт є одним із проявів [1]

Нозологія, тип успадкування	Ген	Хромосома	Тип інсульту	Ураження білої речовини за даними МРТ	Інші особливості
1	2	3	4	5	6
Прогерія дорослих (атиповий синдром Вернера), АД тип	LMNA	1q22	Ішемічний чи геморагічний інсульт	Ні	Низький зріст; тонке/сиве волосся; «пташине» обличчя; міопатія; порушення серцевої провідності; ліпоатрофія; цукровий діабет; атеросклероз; остеопороз; передчасне старіння
Синдром звивистості артерій, АР тип	SLC2A10	20q13.12	Ішемічний чи геморагічний	Ні	Артеріальний стеноз, звивистість і аневризми; діафрагмальна грижа; респіраторний дистрес-синдром немовляти; гіпермобільність суглобів, контрактури; м'яка шкіра, схильна до розтягнення; телеангіектазії; арахнодактилія; сколіоз; кілеподібна грудна клітка; дивертикульоз; застійна серцева недостатність
Синдром Карні, АД тип	PRKAR1A	17q24.2	Ішемічний	Ні	Плямиста пігментація шкіри; міксми серця і шкіри; ендокринні пухлини; гіперактивність ендокринної системи; шваноми
Хвороба Фабрі, Х-зчеплений рецесивний тип	GLA	X	Ішемічний чи геморагічний	Так	Акропарестезії; ангиокератоми; помутніння рогівки; гіпогідроз; ураження нирок або серця
Сімейна геміплегічна мігрень, АД тип	CACNA1A, ATP1A2, SCAN1	Декілька	Ішемічний	Ні	Мігрень з аурую та моторними розладами
Спадкова геморагічна телеангіектазія (синдром Рандю — Ослера — Вебера), АД тип	ACVRL1, ENG, GDF2, SMAD4	Декілька	Ішемічний чи геморагічний	Ні	Телеангіектазії; артеріовенозні мальформації в легенях, печінці, кишечнику й мозку
Гомоцистинурія, АР тип	MTHFR, MTR, MTRR, MMADHC	Декілька	Ішемічний	Так	Повільний ріст у дитинстві; затримка психомоторного розвитку; короткозорість; вивих кришталика; остеопороз; серцево-судинні захворювання; тромбоемболічні події
Синдром Лойса — Дітца, АД тип	TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, TGFB2	Декілька	Ішемічний чи геморагічний	Ні	Аневризма аорти; звивистість артерій; розшарування артерій; кілеподібна грудна клітка; розхитаність суглобів; краніосиностоз; широкий розріз очей; високе піднебіння/роздвоєний язичок

Закінчення табл. 3

1	2	3	4	5	6
Синдром Марфана, АД тип	FBN1	15q21.1	Ішемічний чи геморагічний	Ні	Вивих кришталика, катаракта, короткозорість; аневризма/розшарування аорти; розшарування сонної артерії; церебральні аневризми; артрит; високий лоб; ліжкоподібна деформація грудної клітки; ектазія твердої мозкової оболонки
Мітохондріальна міопатія, енцефалопатія, лактацидоз та інсульт (MELAS); мітохондріальний тип	Гени транспортної РНК	Мітохондріальна ДНК	Інсультоподібні стани	Так	М'язова слабкість; мігренеподібний головний біль; судоми; низький зріст; сенсорна втрата слуху; епізодичне блювання; непереносимість фізичних навантажень; цукровий діабет; кардіоміопатія; пігментний ретиніт
Нейрофіброматоз 1-го типу, АД тип	NF1	17q11.2	Ішемічний чи геморагічний	Гіперінтенсивність білої речовини	Нейрофіброми; плями «кава з молоком»; гліома зорового нерва; вузлики Ліша; труднощі в навчанні; судоми; церебральні аневризми; аутизм; гіпертонія; низький зріст; макроцефалія; аномалії скелета; синдром моя-моя
Еластична псевдоксантома, AP тип	ABCC6	16p13.1	Ішемічний або геморагічний	Ні	Зниження зору; ангіодіні смуги сітківки; жовтуваті папули в місцях згинання кінцівок; еластична шкіра; кульгавість; шлунково-кишкова кровотеча; розшарування артерії
Мутація гена SAMHD1, асоційована з церебральною васкулопатією, АД тип	SAMHD1	20q11.22-q12	Ішемічний або геморагічний	Так, але не завжди	Вади розвитку; множинні стенози й аневризми магістральних мозкових артерій; моя-моя
Серпоподібно-клітинна анемія, AP тип	HBB	11p15.5	Ішемічний або геморагічний	Так, у лобних чи тім'яних частках	Анемія; больові епізоди; інфекції; ураження легень/нирок/селезінки; синдром моя-моя; африканське походження предків
Синдром Елерса — Данлоса, АД тип	COL3A1	2q31	Ішемічний або геморагічний	Ні	Гіпермобільність суглобів, підвивихи і біль; церебральні аневризми; дисекції; низький зріст; синці, кровотечі з кишечника і матки

бриляції передсердь можна визначити при тривалому моніторингу ЕКГ у літніх хворих з кардіоемболічним інсультом невідомого походження, проте в пацієнтів молодшого віку мало вірогідної інформації про це [39]. Трансторакальну ехокардіографію слід включити в рутинне загальне обстеження серця у пацієнтів з інсультом [35]. Проведення черезстравохідної ехокардіографії в молодих пацієнтів часто змінює тактику лікування, адже виявляє відкрите овальне вікно [36]. МРТ серця та КТ використовують при підозрі на внутрішньосерцеві

утворення, вроджені вади серця, захворювання клапанів, наявні протипоказання до черезстравохідного дослідження [37].

КТ органів грудної клітки дозволяє виявити легенево-артеріовенозну фістулу або тромбоемболію легеневої артерії, а ультразвукова доплерографія (УЗД) судин нижніх кінцівок — виявити тромбоз глибоких вен як фактор парадоксальної емболії [38].

Розгорнутий аналіз крові, ліпідограма, рівень глюкози в крові, показники функції нирок і показники за-

палення повинні бути включені в рутинне обстеження молодих людей з ішемічним інсультом. Також може бути виправданим систематичний скринінг сечі на заборонені наркотичні речовини, оскільки це збільшує відсоток осіб, у яких причиною інсульту є саме вони, якщо людина ще й курить [33].

Скринінг на набуту та вроджену тромбофілію слід розглядати в усіх молодих пацієнтів, у яких початкові діагностичні тести не дозволяють визначити точну причину. Якщо первинне тестування на антифосфоліпідні антитіла дало позитивні результати, рекомендується повторне тестування щонайменше через 12 тижнів, щоб продемонструвати постійність антифосфоліпідних антитіл [1].

Загальні рекомендації щодо лікування і цільова корекція факторів ризику має значення при лікуванні встановлених кардіоваскулярних чинників, оскільки не існує конкретних рекомендацій щодо лікування ішемічного інсульту в молодих людей. Пацієнтам з мігреною слід уникати застосування триптанів та ерготаміну через їх судинозвужувальний ефект [1]. Рандомізоване клінічне дослідження не виявило вірогідної різниці між прийомом антиагрегантів і пероральних антикоагулянтів у вторинній профілактиці інсульту, спричиненого розшаруванням артерій шиї [48].

Вибір методу лікування для вторинної профілактики ішемічного інсульту, спричиненого рідкісними причинами, повинен бути індивідуалізованим (наприклад, антикоагулянти при антифосфоліпідному синдромі, імуносупресія при васкулітах і реваскуляризація при моя-моя). Лише деякі з моногенних причин потребують спеціальних методів лікування, наприклад, замісна ферментна терапія з інфузіями агалсидази при хворобі Фабрі кожні два тижні запобігає кардіальним і нирковим ускладненням [49]. Проте невідомо, чи запобігає замісна ферментна терапія повторним інсультам або виникненню уражень білої речовини при хворобі Фабрі на пізній стадії [50]. У пацієнтів із серпоподібноклітинною анемією рекомендовано регулярне переливання крові для зниження рівня гемоглобіну S до рівня менше за 30 % від загального гемоглобіну, а коли трансфузійна терапія недоступна, гідроксисечовина може розглядатися як профілактика повторних інсультів [51]. Інгібітори фактора некрозу пухлини та трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин були запропоновані для пацієнтів з дефіцитом аденозиндезамінази-2 [52].

Висновки

Якщо в осіб молодого віку причина ішемічного інсульту не ідентифікована, варто обстежувати хворого на наявність наступних нозологічних форм: антифосфоліпідного синдрому, хвороби Фабрі, спадкових тромбофілій, генетичних моногенних нозологій. Також потрібно виключати інфекційний фактор і неопроцес. У молодих людей виділяють такі фактори високого ризику виникнення церебральної емболії: фібриляція/тріпотіння передсердь, синдром слабкості синусового вузла, перенесений ІМ, наявність тромбів у порожнині лівого шлуночка, лівого передсердя

або його вухка, вроджені вади серця, кардіоміопатії, ревматичне ураження клапанів серця, ушкодження штучного клапана, розростання вегетацій на клапанах, внутрішньосерцеві пухлини, інфекційний ендокардит, атерома аорти.

У діагностичний алгоритм включаємо загальнообов'язкові лабораторні методи обстеження (загальний аналіз крові, сечі, повна метаболічна панель, коагулограма), скринінг на антифосфоліпідний синдром, тромбофілії, метод сухої плями крові при підозрі на хворобу Фабрі, антитіла до ВІЛ-інфекції, токсикологічний аналіз сечі, а за необхідності — генетичний аналіз для верифікації дефектних локусів. Кожен пацієнт має пройти нейровізуалізацію і дуплексне сканування судин голови та шиї, а за потреби — і сканування органів черевної порожнини й малого таза.

Вивчення причин ішемічного інсульту в осіб молодого віку, а також характерних особливостей кожної нозології дозволить практичним лікарям швидше запідозрити й діагностувати фактори, що викликають судинну катастрофу, і запобігти їй у майбутньому.

Список літератури

1. Putaala J. Ischemic Stroke in Young Adults. *Continuum* (Minneap. Minn.). 2020. Apr. 26(2). 386-414. doi: 10.1212/CON.0000000000000833. PMID: 32224758.
2. Marini C., Russo T., Felzani G. Incidence of stroke in young adults: a review. *Stroke Res. Treat.* 2010. 2011. 535-672. doi: 10.4061/2011/535672.
3. Sarfo F.S., Oybiagele B., Gebregziabher M. et al. Stroke among young West Africans: evidence from the SIREN (Stroke Investigative Research and Educational Network) large multisite case control study. *Stroke.* 2018. 49(5). 1116-1122. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020783.
4. Putaala J., Yesilot N., Waje-Andreassen U. et al. Demographic and geographic vascular risk factor differences in European young adults with ischemic stroke: the 15 cities young stroke study. *Stroke.* 2012. 43(10). 2624-2630. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.662866.
5. von Sarnowski B., Putaala J., Grittner U. et al. Lifestyle risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults in the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke.* 2013. 44(1). 119-125. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.665190.
6. Spector J.T., Kahn S.R., Jones M.R. et al. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am. J. Med.* 2010. 123(7). 612-624. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.12.021.
7. Adelborg K., Szepligeti S.K., Holland-Bill L. et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ.* 2018. 360. k96. doi: 10.1136/bmj.k96.
8. Malik R., Freilinger T., Winsvold B.S. et al. Shared genetic basis for migraine and ischemic stroke: a genome-wide analysis of common variants. *Neurology.* 2015. 84(21). 2132-2145. doi: 10.1212/WNL.0000000000001606.
9. Bousser M.G. Estrogens, migraine, and stroke. *Stroke.* 2004. 35(11 Suppl. 1). 2652-2656. doi: 10.1161/01.STR.0000143223.25843.36.
10. Roach R.E., Helmerhorst F.M., Lijfering W.M. et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. 8. CD011054. doi: 10.1002/14651858.CD011054.pub2.

11. Swartz R.H., Cayley M.L., Foley N. et al. The incidence of pregnancy-related stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Stroke*. 2017. 12(7). 687-697. doi: 10.1177/1747493017723271.
12. van Alebeek M.E., de Heus R., Tuladhar A.M., de Leeuw F.E. Pregnancy and ischemic stroke: a practical guide to management. *Curr. Opin. Neurol*. 2018. 31(1). 44-51. doi: 10.1097/WCO.0000000000000522.
13. Alsheikh-Ali A.A., Thaler D.E., Kent D.M. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke*. 2009. 40(7). 2349-2355. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.547828.
14. Goel S.S., Tuzcu E.M., Shishehbor M.H. et al. Morphology of the patent foramen ovale in asymptomatic versus symptomatic (stroke or transient ischemic attack) patients. *Am. J. Cardiol*. 2009. 103(1). 124-129. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.08.036.
15. Kent D.M., Ruthazer R., Weimar C. et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013. 81(7). 619-625. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a08d59.
16. Hillbom M., Numminen H. Alcohol and stroke: pathophysiologic mechanisms. *Neuroepidemiology*. 1998. 17(6). 281-287. doi: 10.1159/000026181.
17. Fonseca A.C., Ferro J.M. Drug abuse and stroke. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. 2013. 13(2). 325. doi: 10.1007/s11910-012-0325-0.
18. Cheng Y.C., Ryan K.A., Qadwai S.A. et al. Cocaine use and risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke*. 2016. 47(4). 918-922. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011417.
19. Bright C.J., Hawkins M.M., Guha J. et al. Risk of cerebrovascular events in 178 962 five-year survivors of cancer diagnosed at 15 to 39 years of age: the TYACSS (Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study). *Circulation*. 2017. 135(13). 1194-1210. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025778.3
20. Grau A.J., Urbanek C., Palm F. Common infections and the risk of stroke. *Nat. Rev. Neurol*. 2010. 6(12). 681-694. doi: 10.1038/nrneurol.2010.163.
21. Heikinheimo T., Broman J., Haapaniemi E. et al. Preceding and poststroke infections in young adults with first-ever ischemic stroke: effect on short-term and long-term outcomes. *Stroke*. 2013. 44(12). 3331-3337. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002108.
22. Benjamin L.A., Bryer A., Emsley H.C. et al. HIV infection and stroke: current perspectives and future directions. *Lancet Neurol*. 2012. 11(10). 878-890. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70205-3.
23. Carod-Artal F.J., Gascon J. Chagas disease and stroke. *Lancet Neurol*. 2010. 9(5). 533-542. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70042-9.
24. Sciascia S., Sanna G., Khamashta M.A. et al. The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review. *Ann. Rheum. Dis*. 2015. 74(11). 2028-2033. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205663.
25. Alhazzani A.A., Kumar A., Selim M. Association between factor V gene polymorphism and risk of ischemic stroke: an updated meta-analysis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2018. 27(5). 1252-1261. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.006.
26. Jiang B., Ryan K.A., Hamedani A. et al. Prothrombin G20210A mutation is associated with young-onset stroke: the genetics of early-onset stroke study and meta-analysis. *Stroke*. 2014. 45(4). 961-967. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004063.
27. Folsom A.R., Ohira T., Yamagishi K., Cushman M. Low protein C and incidence of ischemic stroke and coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J. Thromb. Haemost*. 2009. 7(11). 1774-1778. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03577.x.
28. Morris J.G., Singh S., Fisher M. Testing for inherited thrombophilias in arterial stroke: can it cause more harm than good? *Stroke*. 2010. 41(12). 2985-2990. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.595199.
29. Cheng Y.C., Stanne T.M., Giese A.K. et al. Genome-wide association analysis of young-onset stroke identifies a locus on chromosome 10q25 near HAP2. *Stroke*. 2016. 47(2). 307-316. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011328.
30. Dobbie S., Kamatani Y., Metso T.M. et al. Common variation in PHACTR1 is associated with susceptibility to cervical artery dissection. *Nat. Genet*. 2015. 47(1). 78-83. doi: 10.1038/ng.3154.
31. Kim S.J., Nogueira R.G., Haussen D.C. Current understanding and gaps in research of carotid webs in ischemic strokes: a review. *JAMA Neurol*. 2019. 76(3). 355-361. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.3366.
32. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol*. 2012. 11(10). 906-917. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70135-7.
33. Kalani R., Liotta E.M., Prabhakaran S. Diagnostic yield of universal urine toxicology screening in an unselected cohort of stroke patients. *PLoS One*. 2015. 10(12). e0144772. doi: 10.1371/journal.pone.0144772.
34. Pirinen J., Eranti A., Knekt P. et al. ECG markers associated with ischemic stroke at young age — a case-control study. *Ann. Med*. 2017. 49(7). 562-568. doi: 10.1080/07853890.2017.1348620.
35. Pepi M., Evangelista A., Nihoyannopoulos P. et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur. J. Echocardiogr*. 2010. 11(6). 461-476. doi: 10.1093/ije/echocardiography/jeq045.
36. Katsanos A.H., Bhole R., Frogoudaki A. et al. The value of transesophageal echocardiography for embolic strokes of undetermined source. *Neurology*. 2016. 87(10). 988-995. doi: 10.1212/WNL.0000000000003063.
37. Pagán R.J., Parikh P.P., Mergo P.J. et al. Emerging role of cardiovascular CT and MRI in the evaluation of stroke. *Am. J. Roentgenol*. 2015. 204(2). 269-280. doi: 10.2214/AJR.14.13051.
38. Lapergue B., Decroix J.P., Evrard S. et al. Diagnostic yield of venous thrombosis and pulmonary embolism by combined CT venography and pulmonary angiography in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Eur. Neurol*. 2015. 74(1-2). 69-72. doi: 10.1159/000437261.
39. Prefasi D., Martinez-Sanchez P., Rodriguez-Sanz A. et al. Atrial fibrillation in young stroke patients: does it underestimate its prevalence? *Eur. J. Neurol*. 2013. 20(10). 1367-1374. doi: 10.1111/ene.12187.
40. Zarate Y.A., Hopkin R.J. Fabry's disease. *Lancet*. 2008. 372(9647). 1427-1435. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61589-5.
41. Shi Q., Chen J., Pongmoragot J. et al. Prevalence of Fabry disease in stroke patients — a systematic review and meta-analysis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2014. 23(5). 985-992. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.08.010.
42. Benjamin L.A., Corbett E.L., Connor M.D. et al. HIV, antiretroviral treatment, hypertension, and stroke in Malawian adults, a case control study. *Neurology*. 2016. 86. 324-33. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002278.
43. Lammie G.A., Hewlett R.H., Schoeman J.F., Donald P.R. Tuberculous cerebrovascular disease: a review. *J. Infect*. 2009. 59. 156-66. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2009.07.012.

44. Berger J.R. AIDS and stroke risk. *Lancet Neurol.* 2004. 3. 206-7 [PubMed: 15039031].
45. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020. 395(10229). 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
46. Beyrouti R., Adams M.E., Benjamin L., Cohen H., Farmer S.F., Goh Y.Y. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020. 91. 889-891. doi: 10.1136/jnnp-2020-323586.
47. Simone B., De Stefano V., Leoncini E. et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur. J. Epidemiol.* 2013. Aug. 28(8). 621-47. doi: 10.1007/s10654-013-9825-8.
48. CADISS Trial Investigators, Markus H.S., Hayter E. et al. Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2015. 14(4). 361-367. doi: 10.1016/S1474-4422(15)70018-9.
49. Rombach S.M., Smid B.E., Bouwman M.G. et al. Long-term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2013. 8. 47. doi: 10.1186/1750-1172-8-47.
50. Stefaniak J.D., Parkes L.M., Parry-Jones A.R. et al. Enzyme replacement therapy and white matter hyperintensity progression in Fabry disease. *Neurology.* 2018. 91(15). 1413-1422. doi: 10.1212/WNL.0000000000006316.
51. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014. 45(7). 2160-2236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024.
52. Meyts I., Aksentijevich I. Deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2): updates on the phenotype, genetics, pathogenesis, and treatment. *J. Clin. Immunol.* 2018. 38(5). 569-578. doi: 10.1007/s10875-018-0525-8.

Отримано/Received 11.05.2023

Рецензовано/Revised 26.05.2023

Прийнято до друку/Accepted 31.05.2023 ■

Information about author

Viktoriia M. Dubynetska, MD, PhD, neurologist, Municipal Nonprofit Enterprise "Central City Hospital" of Rivne City Council, Rivne, Ukraine, e-mail: viktorija_md@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-1584-361X>

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

V.M. Dubynetska

Municipal Nonprofit Enterprise "Central City Hospital" of Rivne City Council, Rivne, Ukraine

The main etiopathogenetic factors, features of the clinical course, diagnosis and treatment of ischemic stroke in young people

Abstract. This article deals with the topical issue of today — ischemic strokes in young people. Currently, there are more than 150 identified causes of ischemic stroke, the most common of them are antiphospholipid syndrome, Fabry disease, genetic mutations, acquired and congenital thrombophilia, heart defects, a number of infectious agents, comorbid nosologies (migraine), and the use of narcotic agents. Special attention was paid to the monogenic dis-

orders, which begin from an ischemic stroke or in which this type of stroke is one of the leading characteristics. The article shows in detail the characteristic features of each pathology, methods of diagnosis and ways of treatment, which is necessary in the work of a neuropathologist and doctors of other specialties.

Keywords: review; ischemic stroke; Fabry disease; monogenic disorders; young age; thrombophilia; dissection

Стратегії церебропротекції при гострому ішемічному інсульті: вигадка чи реальність?

Вебінар EVER Pharma (16 березня 2023 р.)

Використання церебропротекторних (раніше — нейропротекторних) стратегій у лікуванні гострого ішемічного інсульту, особливо в рамках часового вікна проведення тромболізу та тромбектомії, стало актуальною темою останніми роками. Модератором

вебінару був Dr. Marc Ribo (Barcelona, Spain). Разом із двома відомими клініцистами — спеціалістами з інсульту, Dr. Roni Eichel (Jerusalem, Israel) та Dr. Slaven Pijak (Salzburg, Austria), він надав огляд наукового обґрунтування такої концепції лікування.

Marc Ribo

Professor of Neurology, Department of Neurology at University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

Вступна промова

Під час обговорення майбутніх стратегій лікування інсульту однією з найважливіших тем є питання, чи може нейропротекція (можливо, ліпше використовувати більш відповідну назву — церебропротекція) мати переваги у клінічній медицині. У вступному слові до вебінару «Церебропротекторні стратегії при гострому ішемічному інсульті: вигадка чи реальність?» Dr. Marc Ribo перш за все озвучив коротку історію досліджень з нейропротекції. Виявилося, що попередні невдачі щодо використання нейропротекторів призвели до тимчасової зупинки досліджень у клінічній медицині інсульту.

Основна частина лекції була присвячена висвітленню нещодавніх наукових статей, у яких прогнозується, що нейропротекція може посідати важливе місце в кон-

цепції лікування гострого ішемічного інсульту у поєднанні з реканалізаційною терапією.

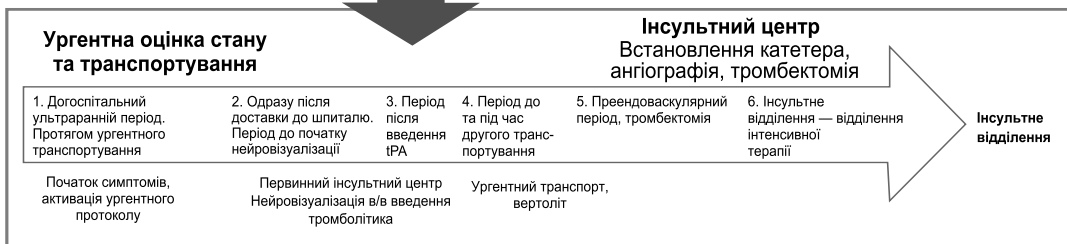
Нарешті, Dr. Ribo приділив увагу консенсусній заяві конференції STAIR-2019, у якій не лише було введено новий термін: *церебральна цитопротекція*, або *церебропротекція*, але також продемонстровано, що він може успішно застосовуватися в терапії гострого інсульту.

Останній слайд доповіді Dr. Ribo є переконливою ілюстрацією того, що успішне впровадження церебропротекторних препаратів можливе, якщо їх терапевтичною мішенню стане вся нейроваскулярна одиниця. Це є можливим лише в тому разі, якщо центром дослідження стратегій церебропротекторного лікування будуть засоби з мультимодальними та плейотропними властивостями, як-от Церебралізін.

Перегляд нейропротекції в еру реперфузії

Stroke. 2017; 48; 3413–3419

НЕЙРОПротекція



Часові періоди, коли під час використання континууму надання допомоги при інсульті мають бути імплементовані дослідження з нейропротекції

Часові періоди, коли під час використання континууму надання допомоги при інсульті мають бути імплементовані дослідження з нейропротекції

Спеціальна доповідь

Круглий стіл з академічної індустрії лікування інсульту

Цитопротекція мозку в еру реперфузії

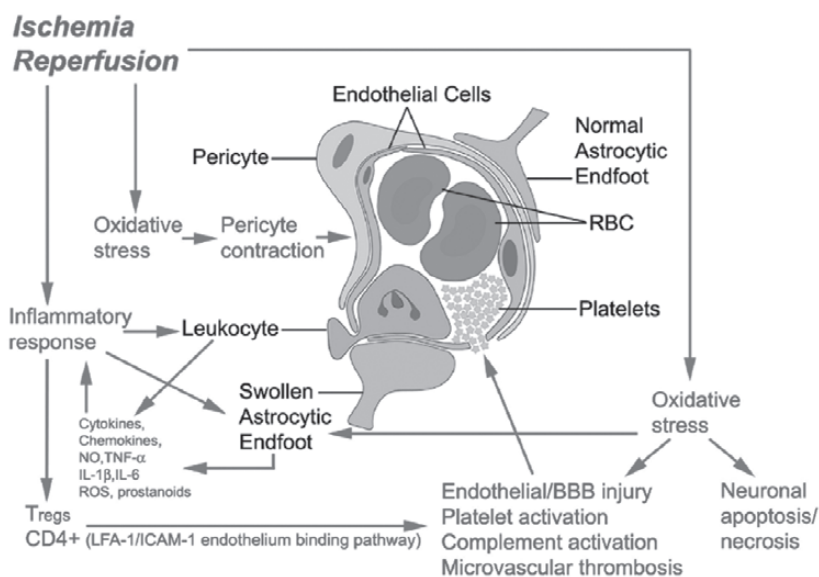
Основні пункти круглого столу з академічної індустрії лікування інсульту (STAIR X)

Stroke. 2019; 50; 1026–34191031

Нейропротекторні стратегії при гострому ішемічному інсульті досі не показали переваг щодо первинних клінічних кінцевих точок у рандомізованих клінічних дослідженнях.
Наукові огляди 30-річної історії невдалих спроб застосування нейропротекторів виявили значні недоліки як у доклінічних, так і у клінічних програмах розробки більшості нейропротекторних засобів. Існують нові можливості для вивчення та перепрофілювання попередніх нейропротекторів, а також для вивчення та розробки нових нейропротекторних засобів як допоміжного лікування на додаток до реперфузійної терапії.
Ми рекомендуємо змінити термін «нейропротекція» на «цитопротекція мозку», щоб точніше описати передбачувану мету захисту всіх структур мозку, уражених інсультом.
Враховуючи передбачувану мету щодо широкого захисту, ми рекомендуємо віддати перевагу цитопротекторним підходам, які чинять плейотропний вплив на численні мішені ішемічного каскаду.
Успішна реперфузія дає можливість розглянути нові підходи до цитопротекції як додаткову терапію відповідно до кількох різних стратегій, а саме введення цитопротектора на догоспітальному етапі або в лікарні, до або після тромбектомії, включно з цільовою колатеральною цитопротекцією.
Для ефективного тестування цитопротекторних агентів для мозку ми розробляємо рекомендації щодо доклінічних моделей і клінічних випробувань, які стосуються епохи тромбектомії, включно з клінічними та нейровізуалізаційними біомаркерами ефективності.

Церебропротекція при гострому ішемічному інсульті

З цими новими визначеннями, новими підходами й оновленою ретельною увагою поліпшиться перспектива церебропротекторної терапії.



Roni Eichel

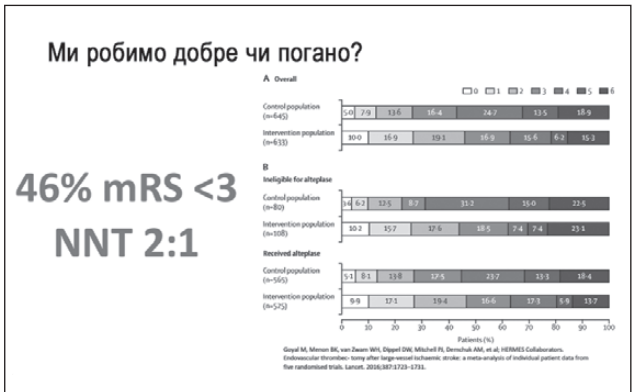
Chair of Department of Neurology, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel

Застосування Церебролізину після ендovasкулярної терапії гострого ішемічного інсульту

Dr. Roni Eichel розпочав свою презентацію з обговорення необхідності додаткових варіантів лікування, оскільки приблизно у половини популяції пацієнтів реканалізація сама собою не призводить до поліпшення довгострокового результату. Він також пояснив найвірогіднішу причину того, чому ендovasкулярна терапія гострого ішемічного інсульту часто є неефективною або лише частково ефективною. Феномен невідновленого кровотоку в результаті EVT (ендovasкулярна терапія) широко визнаний основною причиною незадовільного результату та свідчить про необхідність призначення лікування, заснованого на доказах, на додаток до тромболітизму та тромбектомії.

Dr. Eichel підкреслив, що метою призначення церебропротекторних препаратів у лікуванні інсульту є зниження смертності та інвалідності. В останній частині своєї презентації Dr. Eichel коротко подав нещодавно розпочате дослідження CERECAP (Cerebrolysin

RECanalization And Perfusion), у якому оцінюються безпечність і ефективність нейротрофічного препарату Церебролізін як додаткової терапії після EVT у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом з або без застосування в/в tPA.



Що нам треба?

Час

Без лікування

Ендovasкулярна терапія або tPA (реперфузія)

Ендovasкулярна терапія або tPA (реперфузія) + певний препарат

Смертність
Інвалідність

Пенумбра Ядро Кінцева зона інфаркту

Проспективне, рандомізоване, подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження безпечності й ефективності комбінованої терапії з використанням Церебролізину при гострому ішемічному пікульному інсульті у пацієнтів, у яких застосовували ендovasкулярну терапію.

Пілотне дослідження

Мета

- Оцінити ефективність та безпеку раннього призначення Церебролізину (менше ніж за 4 години після початку симптомів) у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом після ендovasкулярної терапії.
- Оцінити ефективність Церебролізину за даними МРТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом після ендovasкулярної терапії.

Slaven Pikija

Neurologist, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg, Austria

Церебролізін — важливий препарат для використання в інсультному відділенні: рекомендації, випробування та нові дослідження

Dr. Pikija розпочав свою лекцію з того, що в лікарні, де він працює, Церебролізін вважається стандартною додатковою терапією при гострому ішемічному інсульті для пацієнтів як у межах вікна реканалізації, так і поза ним.

Після короткого огляду історії впровадження Церебролізину в клінічну практику Dr. Pikija навів кілька випадків пацієнтів, які лікувалися з приводу інсульту стовбура мозку в інсультному відділенні, де він працює, і продемонстрували несподівано позитивний результат після застосування Церебролізину. Таким чином, негайне призначення Церебролізину може бути одним із найважливіших факторів для сприятливого результату

у пацієнта з гострим ішемічним інсультом у стовбуровій частині мозку.

В останній частині лекції Dr. Pikija поділився своїми поточними дослідницькими проєктами, які базуються на великому досвіді лікування Церебролізином, клінічними спостереженнями та професійними інтересами з точки зору лікаря, який лікує інсульт.

Першою пропозицією Dr. Pikija є лонгітудинальна оцінка лейкоареозу (ЛА) та впливу Церебролізину на основі даних МРТ.

Медицина проблема: лейкоареоз після першого інсульту, також відомий як хвороба білої речовини, хвороба дрібних судин або лейкоенцефалопатія, може бути

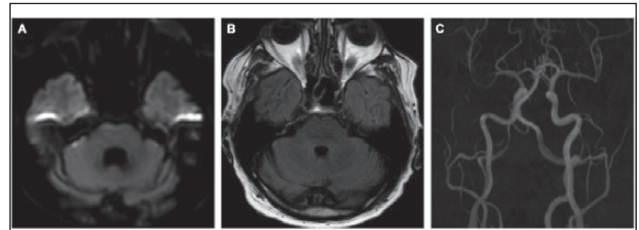
Cerebrolysin
— an essential medication in stroke unit management —
guidelines, trials and new research

Slaven Pikija
Department of Neurology, Christian Doppler Medical Centre,
Paracelsus Medical University and
Centre for Cognitive Neuroscience, Salzburg, Austria
s.pikija@salk.at


UNIKLINIKUM
 SALZBURG
CHRISTIAN-DOPPLER-KLINIK

BRIEFING
 Cerebroprotective strategies in acute
 ischemic stroke — fiction or reality?


PARACELUS
MEDIZINISCHE PRIVATUNIVERSITÄT



Клінічний випадок

- Чоловік у віці 60 років був госпіталізований з приводу раптового розладу зору, а саме двоїння в горизонтальній площині, порушення ковтання та лівостороннього паралічу верхньої кінцівки, які з'явилися 4–5 годин тому. З огляду на симптоми, зоною ураження був стовбур мозку та права частина моста. На МРТ було встановлено гострий інфаркт цих частин мозку, внутрішньочерепна васкуляризація — без порушень (див. рисунок). Оскільки на момент госпіталізації термін початку інсульту був за межами терапевтичного вікна, хворому не проводився в/в тромболізис.
- У день госпіталізації та в подальші дні хворий отримував аспірин, в/в розчини, профілактично — низькомолекулярний гепарин, статини та в/в Церебралізін в дозі 30 мл.
- Несподівано дуже швидко стан хворого поліпшився: на третій день в нього відновилися всі втрачені функції та він був виписаний з відділення без будь-яких неврологічних симптомів.
- Оскільки при широкому обстеженні не було виявлено інших причин інсульту, то дійшли висновку, що цей інсульт був мікроангіопатійної етіології в результаті хвороби дрібних судин мозку.
- Хоча ми випадково бачимо швидке поліпшення у нашого пацієнта, щоразу такі випадки — це несподіванка, ще й тому, що воно відбувається без проведення тромболізу або ендovasкулярних втручань.
- Відколи Церебралізін було призначено в цьому конкретному випадку, виникла велика спокуса поміркувати щодо його позитивного впливу на мікросудинну циркуляцію, тобто його ефективність при стовбуровому інсульті, однак для цього потрібні проспективні дослідження.

Програма реканалізації та перфузії із застосуванням Церебралізіну

- Нам дуже приємно брати участь в проєкті CERECAP (Cerebrolysin RECanalization And Perfusion Program), у якому досліджується, чи впливає Церебралізін, призначений в ранньому періоді після початку інсульту, на параметри гематоенцефалічного бар'єра.
- John Hopkins University (USA) у співробітництві з Christian-Doppler-Klinik (Austria) проводить дослідження, у якому оцінюються параметри, отримані на МРТ, на основі технології перфузійно-зважених зображень.
- Ми залучаємо в дослідження пацієнтів із симптомами інсульту, у яких отримані МРТ-зважені зображення та яким надавалося лікування згідно зі стандартним протоколом та з призначенням Церебралізіну.

модифікованою хворобою білої речовини. ЛА є поганим провісником відновлення після першого інсульту, оскільки при цьому ЛА прогресує та його розвиток може навіть прискоритися. Причини такого перебігу спекулятивні, але існує гіпотеза, що значну роль відіграє порушення гематоенцефалічного бар'єра й так звана нейрозапальна півтінь після першого інсульту.

Прогресування ЛА можна визначити кількісно за допомогою автоматичних інструментів МРТ. Враховуючи патологічний вплив антигенів мозку на імунну систему після інсульту, можна припустити, що ЛА прогресує

сує локально, але також дистально від ділянки інсульту та незалежно від ураженої судинної території.

Dr. Pikija висунув гіпотезу, що Церебралізін з його відомими церебропротекторними властивостями, стабілізацією гематоенцефалічного бар'єра та протизапальними якостями може позитивно впливати на ЛА після першого інсульту.

Насамкінець він розповів про проєкт співпраці з лікарнею John Hopkins University, USA, який перебуває на завершальній стадії планування (короткий опис див. на рисунку вище). ■

UDC 612.8-007:358

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.4.2023.1006>

K. Trinus

Kyiv International University, Kyiv, Ukraine

Mild blast injury: vertigo complaints analysis

Abstract. The data about vestibular disorders resulting from blast injury are contradictory. To disclose the problem of vestibular disorder as the consequence of blast injury, we have done present investigation. One hundred and nine patients were examined: 65 Anti-Terroristic Operation (ATO) participants, who survived mild and moderate blast injury without cranial trauma, and 44 non-ATO patients (rhinitis, pharyngitis, otitis). Questionnaire "Types of dizziness" has been used according to the International Clinical Protocol on Vestibular Disorders (Dizziness). Complaints of dizziness (distortion of perception of space, movement and time) have been revealed in 70.77 % (46) ATO and 43.18 % (19) non-ATO patients: F -test = 0.51, T -test = 0.004, thus, showing that this complaint is not specific for mild traumatic brain injury (mTBI). Objective vertigo (sensation of subjects moving around the patient) met in 26.15 % (17) ATO and 11.56 % (5) non-ATO patients: F -test = 0.027, T -test = 0.046. So, we have two different qualitative groups. These complaints are specific for the patients, who survived blast injury. Complaints of vertigo are also typical for the patients, who survived blast injury. Complaints of giddiness are specific for the patients, who survived blast injury. Imbalance and drop attacks are not typical for ATO patients. Complaints of kinetosis are specific for the patients, who survived blast injury. Orthostatics (discomfort sensations that appear after sudden standing up) has been revealed in 76.92 % (50) ATO and 47.73 % (21) non-ATO patients, this complaint is not specific for mTBI. Vestibular system organizes space orientation tetrad: vestibular, somatosensory, visual and hearing information to percept, orient and interact with environment. Acro-, nycto- and ascendophobia have appeared to be of no importance. Agoraphobia (Greek αγορά — market, supermarket syndrome, discomfort in open, public places or crowds) has been detected in 33.85 % (22) ATO and 15.91 % (7) non-ATO patients. This complaint is not specific for mTBI. Claustrophobia (discomfort appearing in small, closed spaces) is met in 20.00 % (13) ATO and 9.09 % (4) non-ATO patients: F -test = 0.024, T -test = 0.10. Thus, we have two different qualitative groups. This is also interesting case, when we reveal qualitative difference without quantitative one. This is the argument to use F -test in our study. So, complaints of claustrophobia are specific for the patients, who survived blast injury. The same situation is with descendophobia (discomfort during walking down the hill or descending the staircase, patients note the necessity of visual control. It has been shown that among other signs, there is a positive correlation with age, imbalance, ascendophobia and dyspnea). The results are discussed from the point of view of the severe vestibular impairment due to the blast injury. **Conclusions.** 1. MBTI from blast injury is accompanied by severe stress, objective and subjective vertigo, giddiness and kinetosis, which are considered to be the symptoms of vestibular damage. 2. Dizziness, orthostatics and agoraphobia are quantitatively significantly increased in mBTI, but it might not be considered specific for blast injury consequences. 3. Giddiness, claustrophobia and descendophobia in ATO patients have no quantitative changes compared to the ENT patients, but are specific for mBTI after blast injury. 4. It is important to use matrix Fisher test in statistical examinations.

Keywords: blast injury; vestibular disorder; vertigo; dizziness; giddiness; kinetosis

Introduction

Blast injury is a complex type of physical trauma resulting from direct or indirect exposure to an explosion. Blast injuries occur with the detonation of high-order explosives as well as the deflagration of low-order explosives. These injuries are compounded when the explosion occurs in a confined space [7].

During last century, blast injury is crucially increasing [3]. Primary blast injuries result from the over-pressurization wave and typically affect gas-filled body structures (e.g., lungs, gastrointestinal tract, middle ear) resulting in injuries such as blast lung, tympanic membrane rupture, abdominal hemorrhage, and concussion [2].

Researchers and clinicians have estimated that approximately 300,000, or about 20 %, from 1.6 the million of USA military stuff deployed to Iraq and Afghanistan have experienced mild traumatic brain injuries (mTBI) [5].

The data about vestibular disorders resulting from blast injury are contradictory. Among ear outcomes, some authors pay attention to subjective hearing loss (57.14 %), tinnitus (80.36 %), ear fullness (80.36 %), hyperacusis (32.14 %) and vertigo (3.57 %) [4]. In the Report of the Department of Veterans Affairs (USA) 2016, N. Greer and coauthors have recognized that information about true prevalence of blast trauma among deployed military personal of USA and its consequences is limited in the literature. On the one hand, hearing loss has been considered to be clinically significant while vestibular effects were “unremarkable” [3]. This seems to be rather equivocal because vestibular analyzer is just the movement sensor and it has to produce the most significant reaction. On the other hand, about 20 % patients have complained of mild-to-moderate dizziness/vertigo. Most of

the patients have complained of high-pitched tinnitus. It is remarkable that frequently these patients were complaining of tinnitus without objective hearing loss [9]. Other authors presented from 15 to 40 % of patients complaining of dizziness, vertigo with diplopia [6]. At last, some researchers consider dizziness, vertigo instability, postural deficit and space orientation to be the most frequent symptoms of blast injury [1].

The purpose: to disclose the problem of vestibular disorder resulting from blast injury.

Materials and methods

One hundred and nine patients were examined: 101 males (62 were the Anti-Terroristic Operation (ATO) participants, who survived mild and moderate blast injury without cranial trauma), and 8 females (three of them ATO). In total, there were 65 ATO and 44 non-ATO patients (rhinitis, pharyngitis, otitis). The groups have been matched by age, weight, height and other vital parameters.

To standardize complaints, the questionnaire “Types of dizziness” has been used according to the International Clinical Protocol on Vestibular Disorders (Dizziness) [8]. Statistics: standard Excel kit for Windows has been used. To obtain quantitative difference, asymmetrical two-tailed Student test has been studied (T-test), qualitative — Fisher matrix test (F-test).

Results and discussion

The dizziness complaints and closely related symptoms are presented in the Table 1.

As we can see from Table 1, conscious loss has been reported by 58.46 % (38) ATO and 25.00 % (11) non-ATO pa-

Table 1. Complaints of dizziness and closely related symptoms

Parameter	ATO mean, %	ATO sigma, n	Non-ATO mean, %	Non-ATO sigma, n	F-test	T-test
Conscious loss	58.46	38	25	11	0.38	0.0003
Stress	97	63	27.27	12	5.47E-8	4.88E-13
Intensity	2.96	1.09	3.5	1.35	0.37	0.28
Dizziness	70.77	46	43.18	19	0.51	0.004
Vertigo objective	26.15	17	11.56	5	0.027	0.046
Vertigo subjective	29.23	19	11.56	5	0.015	0.018
Giddiness	18.46	17	6.82	3	0.0036	0.06
Imbalance	64.62	42	45.45	20	0.74	0.05
Drop attacks	16.92	11	9.09	4	0.07	0.23
Orthostatics	76.92	50	47.73	21	0.20	0.002
Kinetosis	44.62	29	15.91	7	0.037	0.0008
Acrophobia	53.85	35	47.73	21	0.95	0.48
Agoraphobia	33.85	22	15.91	7	0.08	0.029
Nyctophobia	30.77	20	15.91	7	0.11	0.067
Claustrophobia	20	13	9.09	4	0.024	0.10
Ascendophobia	15.38	10	11.36	5	0.39	0.54
Descendophobia	24.62	16	11.36	5	0.038	0.07

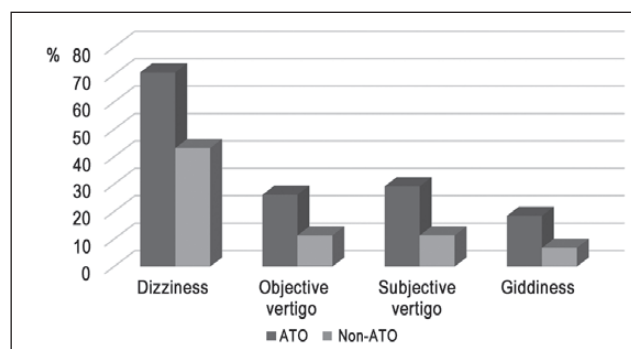


Figure 1. Dizziness, vertigo and giddiness in ATO and non-ATO patients

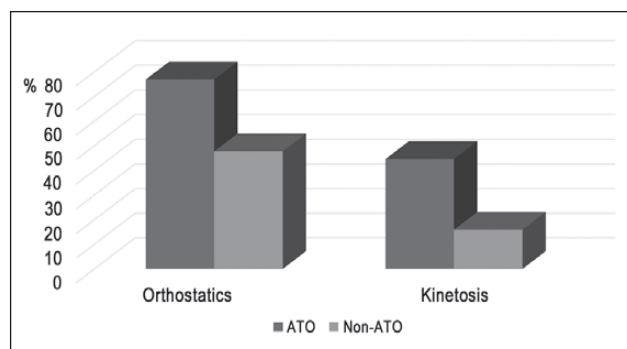


Figure 2. Orthostatics and kinetosis in ATO and non-ATO patients

tients: F-test = 0.38, T-test = 0.0003. This parameter differs quantitatively, but two groups does not belong to different qualitative groups.

Complaints of stress were detected in 97.00 % (63) ATO and 27.27 % (12) non-ATO patients: F-test = 5.47E-8 (5.47×10^{-8}), T-test = 4.88E-13. This parameter differs both quantitatively and qualitatively, therefore, we have two different qualitative groups. So, complaints of severe stress are specific for the patients, who survived blast injury.

Complaints of dizziness (distortion of perception of space, movement and time) have been revealed in 70.77 % (46) ATO and 43.18 % (19) non-ATO patients: F-test = 0.51, T-test = 0.004. This complaint is not specific for mTBI.

Objective vertigo (the patient notes the sensation of body movement in space) was reported by 26.15 % (17) ATO and 11.56 % (5) non-ATO patients: F-test = 0.027, T-test = 0.046. Thus, we have two different qualitative groups. So, complaints of objective vertigo are specific for the patients, who survived blast injury.

Subjective vertigo (sensation of the subjects moving around the patient) was detected in 29.23 % (19) ATO and 11.56 % (5) non-ATO patients: F-test = 0.015, T-test = 0.018; thus, we have two different qualitative groups. So, complaints of subjective vertigo are specific for the patients, who survived blast injury (Fig. 1).

Giddiness (sometimes called pseudovertigo: very intensive, difficult to describe, patients often tell that something is rotating inside of the head) is met in 18.46 % (17) ATO and 6.82 % (3) non-ATO patients: F-test = 0.0036, T-test = 0.06. Thus, we have two different qualitative groups. This is very interesting case, when we reveal qualitative difference without quantitative one. This is strong argument to use F-test in our study. So, complaints of giddiness are specific for the patients, who survived blast injury.

Imbalance and drop attacks are not typical for ATO patients.

Orthostatics (discomfort sensations that appear after sudden standing up often accompanied by nausea) have been revealed in 76.92 % (50) ATO and 47.73 % (21) non-ATO patients: F-test = 0.20, T-test = 0.002. This complaint is not specific for mTBI.

Many ATO patients have complained of poor tolerability of transportation after blast injury. So, kinetosis (a disorder caused by repetitive angular and linear acceleration and

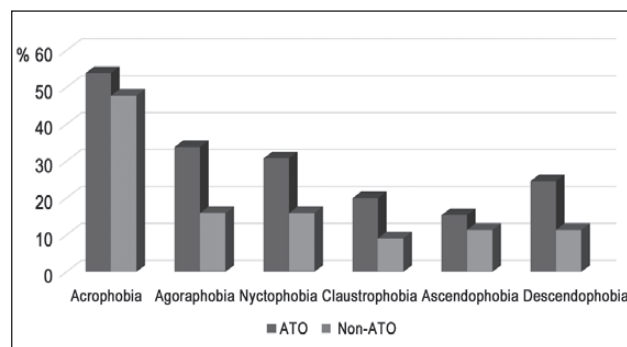


Figure 3. Space orientation disorders in ATO and non-ATO patients

deceleration and is characterized primarily by nausea and vomiting) is met in 44.62 % (29) ATO and 15.91 % (7) non-ATO patients: F-test = 0.037, T-test = 0.0008. We have two different qualitative groups. So, complaints of kinetosis are specific for the patients, who survived blast injury (Fig. 2).

Vestibular system organizes space orientation tetrad: vestibular, somatosensory, visual and hearing information to percept, orient and interact with environment [8]. Therefore, we have studied this problem in our patients.

Acro-, nycto- and ascendophobia have appeared to be of no importance (Fig. 3).

Acrophobia (height vertigo, does not belong to true vertigo) is a discomfort that appears at height. It has positive correlation with imbalance. Nyctophobia is a discomfort, unsureness in darkness and twilights. Ascendophobia is a discomfort while moving upstairs, patients note the necessity for visual control.

Agoraphobia (Greek αγορά — market, supermarket syndrome, discomfort in open, public places or crowds) has been revealed in 33.85 % (22) ATO and 15.91 % (7) non-ATO patients: F-test = 0.08, T-test = 0.029. This complaint is not specific for mTBI.

Claustrophobia (discomfort appearing in small, closed spaces) is met in 20.00 % (13) ATO and 9.09 % (4) non-ATO patients: F-test = 0.024, T-test = 0.10. Thus, we have two different qualitative groups. This is also interesting case when we reveal qualitative difference without quantitative one. This is another argument to use F-test in our study. So, complaints of claustrophobia are specific for the patients, who survived blast injury.

Descendophobia (discomfort during walking down the hill or descending the staircase, patients note the necessity of visual control. It has been shown that among other signs, there is a positive correlation with age, imbalance, ascendophobia and dyspnea [8]) is met in 24.62 % (16) ATO and 11.36 % (5) non-ATO patients: F-test = 0.038, T-test = 0.07. So, we have two different qualitative groups. One more interesting case, when we reveal qualitative difference without quantitative one. One more argument to use F-test in our study. So, complaints of descendophobia are specific for the patients, who survived blast injury.

Our data support the statement of F.W. Akin, O.D. Murnane that vestibular component is important in the clinical picture of the consequence of the blast injury [1]. The proof for this is the fact that all the symptoms studied are related to vestibular system [8].

The difference with the data of Greer N. et al. [3] seems to be rather equivocal because vestibular analyzer is just the movement sensor and it has to produce the most significant reaction. The possible explanation might be in the period of imaginable wellbeing, when vestibular damage has no clinical manifestations. Moreover, in the clinical picture of delayed consequences, vestibular symptoms are masked by the disorders of other systems (cardiovascular, endocrine, immune) [8].

Conclusions

1. mBTI from blast injury is accompanied by severe stress, objective and subjective vertigo, giddiness and kinetosis, which are considered to be symptoms of vestibular damage.

2. Dizziness, orthostatics and agoraphobia are quantitatively significantly increased in mBTI, but it might not be considered specific for blast injury consequences.

3. Giddiness, claustrophobia and descendophobia in ATO patients have no quantitative changes compared to the ENT patients, but are specific for mBTI after blast injury.

4. It is important to use matrix Fisher test in statistical examinations.

References

1. Akin F.W., Murnane O.D. Head injury and blast exposure: vestibular consequences. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2011. 44(2). 323-34. doi: 10.1016/j.otc.2011.01.005.
2. Cernak I., Noble-Haeusslein L.J. Traumatic brain injury: an overview of pathobiology with emphasis on military populations. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010. 30(2). 255-266. doi: 10.1038/jcbfm.2009.203.
3. Greer N., Sayer N., Kramer M. et al. Prevalence and Epidemiology of Combat Blast Injuries from the Military Cohort 2001–2014 [Internet]. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447477>.
4. Haesendonck G. Van, Van Rompaey V., Gilles A., Topsakal V., Van de Heyning P. Otolologic Outcomes After Blast Injury: The Brussels Bombing Experience. *Otol. Neurotol.* 2018 Dec. 39(10). 1250-1255. doi: 10.1097/MAO.0000000000002012.
5. Hoge C.W., Goldberg H.M., Castro C.A. Care of war veterans with mild traumatic brain injury-flawed perspectives. *N. Engl. J. Med.* 2009. 360. 1588-1591. doi: 10.1056/NEJMp0810606.
6. Scherer M.R., Schubert M.C. Traumatic brain injury and vestibular pathology as a comorbidity after blast exposure. *Phys. Ther.* 2009. 89(9). 1-13. doi: 10.2522/ptj.20080353.
7. Stuhmiller J.H. Blast Injury Translating Research Into Operational Medicine. Ed. by Santee W.R., Friedl K.E. Borden Institute: Office of the Surgeon General; 2010. 71 p.
8. Trinus K.F., Claussen C.-F. International Clinical Protocol on Vestibular Disorders (Dizziness). *Neurootology Newsletter.* 2016. 10(1). Available from: <https://happyvertigo.com/international-clinical-protocol-on-vestibular-disorders-dizziness>.
9. Tun C., Hogan A., Fitzharris K. Hearing and vestibular dysfunction caused by-blast injuries and traumatic brain injuries. *The Hearing Journal.* 2009 Nov. 62(11). 24-26. doi: 10.1097/01.HJ.0000364272.60094.e6.

Received 03.05.2023

Revised 19.05.2023

Accepted 29.05.2023 ■

Information about author

Konstantin Trinus, Kyiv International University, Kyiv, Ukraine; e-mail: trinus.konstantin@gmail.com

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

Трінус К.Ф.

Київський міжнародний університет, м. Київ, Україна

Легка вибухова травма: аналіз скарг на запаморочення

Резюме. Дані про вестибулярні розлади внаслідок вибухової травми суперечливі. Для розкриття цієї проблеми проведено поточне дослідження. Оглянуто 109 пацієнтів: 65 учасників антитерористичної операції (АТО), які пережили вибухове поранення легкого й середнього ступеня без черепно-мозкової травми, та 44 тих, хто не брав участі в АТО (не-АТО) (риніт, фарингіт, отит). Опитувальник «Види запаморочень» використовувався згідно з Міжнародним клінічним протоколом щодо вестибулярних розладів (запаморочення). Скарги на запаморочення (спотворене сприйняття простору, руху та часу) виявлені в 70,77 % (46) учасників АТО та 43,18 % (19) не-АТО: F-тест = 0,51, T-тест = 0,004. Таким

чином, ця скарга не є специфічною для легкої черепно-мозкової травми (лЧМТ). Об'єктивне запаморочення (відчуття руху предметів навколо пацієнта) зустрічалося в 26,15 % (17) учасників АТО та 11,56 % (5) не-АТО: F-тест = 0,027, T-тест = 0,046. Ми маємо дві різні за якістю групи. Отже, ці скарги характерні для хворих, які пережили вибухову травму. Скарги на запаморочення також типові для пацієнтів, які перенесли вибухову травму. Дисбаланс і дроп-атаки не характерні для учасників АТО. Скарги на кінетоз типові для хворих, які пережили вибухову травму. Дискомфортні відчуття, що виникають після раптового вставання, виявлено в 76,92 % (50) учасників АТО та 47,73 % (21) не-АТО, ця

скарга не є специфічною для лЧМТ. Вестибулярна система організовує тетраду просторової орієнтації: вестибулярну, соматосенсорну, зорову та слухову інформацію для сприйняття, орієнтації та взаємодії з навколишнім середовищем. Акро-, нікто- та асцендофобія виявилися неважливими. Агорафобію (від грец. *αγορα* — ринок, синдром супермаркету, дискомфорт у відкритих, громадських місцях чи скупченнях людей) зафіксовано в 33,85 % (22) учасників АТО та 15,91 % (7) не-АТО, ця скарга не є специфічною для лЧМТ. Клаустрофобія (дискомфорт, що виникає в невеликих закритих приміщеннях) зустрічається в 20,00 % (13) учасників АТО та 9,09 % (4) не-АТО: F-тест = 0,024, T-тест = 0,10. Таким чином, ми маємо дві різні за якістю групи. Це також цікавий випадок, коли виявлено якісну різницю без кількісної. Це аргумент на користь використання F-тесту в нашому дослідженні. Отже, скарги на клаустрофобію характерні для пацієнтів, які пережили вибухову травму. Така ж ситуація з десцендофобією (дискомфорт під час ходьби з гори або спуску по сходах, пацієнти відзначають необхідність

контролю зору. Показано, що серед інших ознак є позитивна кореляція з віком, порушенням рівноваги, асцендофобією та задишкою). Результати обговорюються з точки зору важкого вестибулярного порушення внаслідок вибухової травми. **Висновки.** 1. лЧМТ після вибухової травми супроводжується сильним стресом, об'єктивним і суб'єктивним вертиго, запамороченням і кінетозом, що розглядаються як симптоми ураження вестибулярного апарату. 2. Запаморочення, дискомфортні відчуття, що виникають після раптового вставання, та агорафобія кількісно значно посилюються при лЧМТ, але це не може вважатися специфічним для наслідків вибухової травми. 3. Запаморочення, клаустрофобія та десцендофобія в учасників АТО не мають кількісних змін порівняно з такими в ЛОР-хворих, але є специфічними для лЧМТ після вибухової травми. 4. У статистичних дослідженнях важливо використовувати матричний критерій Фішера.

Ключові слова: вибухова травма; вестибулярний розлад; вертиго; запаморочення; кінетоз

УДК 616.853-009.24-007.46-036.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.4.2023.1007>

Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Мірошников О.О., Берегела О.В.
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»,
м. Київ, Україна

Особливості перебігу епілептичних енцефалопатій, спричинених мутаціями гена SCN1A

Резюме. Актуальність. Розвиток та доступність генетичних досліджень як відкривають нові можливості в діагностиці епілептичних енцефалопатій, так і потребують пошуку кореляційних зв'язків між знайденою патологічною мутацією та клініко-інструментальним обстеженням дитини. Зокрема, судомні розлади у дітей, у яких було виявлено SCN1A, охоплюють спектр, що варіює від простих фебрильних судом і генералізованої епілепсії з фебрильними судомами плюс (GEFS+) у легкій формі, що і було вперше описано в 2003 році, до тяжкої міоклонічної епілепсії раннього віку (більш відомої як синдром Драве) чи резистентної дитячої епілепсії з генералізованими тоніко-клонічними нападами (ICE-GTC) у тяжкій формі. **Матеріали та методи.** Під час дослідження нами було проведено обстеження 4 дітей з клініко-інструментальними ознаками епілептичної енцефалопатії з резистентними нападами, що знаходились на лікуванні у відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Середній вік спостережуваних дітей становив 2,2 року ($\pm 1,55$). Серед дітей було 2 хлопчиків та 2 дівчаток. Усім дітям, окрім лабораторно-інструментального обстеження, було проведено медико-генетичний аналіз (повногеномне секвенування (WES) або секвенування наступної генерації (NGS)) та виявлено мутацію гена SCN1A. У подальшому з використанням статистичних методів дослідження було проаналізовано взаємозв'язки між отриманими лабораторно-інструментальними та клініко-анамнестичними даними. **Результати.** Слід відзначити, що дебют генетично детермінованого захворювання, спричиненого SCN1A, припадає на 5,5–6-місячний вік дитини. У дебюті переважають фокальні клонічні, переважно на фоні гіпертермії судом, які в подальшому модифікуються в генералізовані тоніко-клонічні, міоклонічні і навіть абсанси. У трьох з чотирьох випадків епілептиформна активність мала фокальний характер з переважною локалізацією в лобно-центральному відділі та подальшою генералізацією. У всіх дітей, з огляду на фокальний дебют нападів, початкова терапія проводилася з використанням карбамазепіну, що протипоказано у дітей з цією мутацією. Проаналізувавши наші випадки, ми побачили, що перебіг захворювання та резистентність нападів більш тяжкі у дівчаток. Вивчення цього феномена потребує спостереження за більшою кількістю дітей. **Висновки.** У дітей з генетично детермінованою епілептичною енцефалопатією, спричиненою мутацією SCN1A, дебют захворювання припадає на перше півріччя життя і проявляється, як правило, фокальними нападами. У дітей із мутацією SCN1A переважає фронтальна локалізація епілептиформної активності. З урахуванням цієї особливості захворювання та на основі власного багаторічного спостереження за дітьми з епілептичними енцефалопатіями раннього віку ми хотіли б застерегти від використання карбамазепінів у цієї вікової групи. Перебіг епілептичної енцефалопатії SCN1A (синдрому Драве) тяжкий, з огляду на резистентність нападів та регрес у розвитку дитини, і часто потребує використання більше ніж 2–3 протиепілептичних препаратів, але правильно підібрана комбінація дозволяє досягти тривалої ремісії. **Ключові слова:** діти; епілептична енцефалопатія; синдром Драве

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Мірошников О.О., Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: a.miroshch@ukr.net

For correspondence: O. Miroshnikov, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Platona Mayborody st., 8, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: a.miroshch@ukr.net

Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Розвиток генетики як науки значно розширив знання людства стосовно першопричини виникнення багатьох захворювань. Не обійшли ці відкриття і педіатричні науки, зокрема дитячу неврологію. Після розшифрування генома людини набув значного поширення інноваційний метод генетичної діагностики — секвенування наступної генерації (NGS), розроблені та впроваджені в практику новітні методи повногеномного (WGS) та повноекзомного секвенування (WES).

На сьогодні встановлена першопричина більшості тяжких інвалідизуючих захворювань нервової системи у дітей, як-от епілептичні енцефалопатії, лейкоцистоз, нейрометаболічні захворювання, міопатії та багато інших. Завдяки встановленню їх генетичних базисів було розроблено багато нових схем лікування, а останнім десятиліттям значного поширення набув термін «таргетна терапія», тобто терапевтичні підходи, здатні впливати на уражений патологічною мутацією ген або скорегувати аномальні ланцюги патогенезу захворювання, спричинені генетичною поломкою. Завдяки таким методам на сьогодні досягнуто значного успіху в лікуванні таких захворювань, як прогресуюча м'язова дистрофія Дюшенна, спінальна м'язова дистрофія, хвороба Помпе, Хантера, Німана — Піка та ін.

Проте, серед значної кількості отриманих відповідей в діагностиці та лікуванні захворювань нервової системи у дітей, перед фахівцями все ще стоїть значна кількість складних, невирішених запитань. Ми вже неодноразово наголошували у своїх публікаціях на тому, що окрім отримання результатів доступних методів генетичної діагностики, як-от NGS або WES, потрібно провести грамотну інтерпретацію результатів та підібрати максимально ефективний метод лікування [1]. У цій статті ми хотіли б розкрити ті проблеми, з якими може стикнутися дитячий невролог у діагностиці епілептичних енцефалопатій раннього дитячого віку, спричинених патологічними варіантами гена SCN1A.

Матеріали та методи

Під час обстеження дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями, проведеного у відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» протягом 2018–2022 років, виявлено 4 дитини з верифікованими мутаціями гена SCN1A. Усі діти надходили у відділення з частими фармакорезистентними нападами та регресом психомоторного розвитку. Було проведено аналіз анамнестичних даних, неврологічний огляд та оцінку психомоторного розвитку, інструментальне обстеження з використанням ЕЕГ-відеомоніторингу сну та магнітно-резонансної томографії (МРТ), а також лабораторні і медико-генетичні (WES, NGS) обстеження. На основі отриманих даних анамнезу, клінічного огляду, інструментальних, лабораторних та медико-генетичних обстежень усім дітям було встановлено діагноз: тяжка міоклонічна епілепсія дитячого віку (синдром Драве (СД)).

Обстеження усіх пацієнтів проводилося за умови підписання батьками інформованої згоди з дотриманням принципів біоетики й деонтології та норм Гельсінської декларації (2004) «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», Конвенції Ради Європи про захист прав та гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини — конвенції про біомедицину.

Середній вік обстежених дітей на момент встановлення нами діагнозу синдрому Драве становив 2,2 року ($\pm 1,55$). Серед дітей було 2 хлопчиків та 2 дівчаток. Враховуючи поширеність синдрому Драве відповідно до даних сайту Orpha.net, яка становить 1 : 15 000–40 000, ми можемо стверджувати, що у нашому відділенні за досить короткий час була значна концентрація пацієнтів з цим орфаним захворюванням.

Результати

Аналізуючи анамнестичні дані та отримані результати об'єктивних методів дослідження, ми виділили певні клініко-анамнестичні особливості перебігу СД, які наведені в табл. 1.

Проаналізувавши дані, наведені в табл. 1, ми можемо відзначити, що дебют синдрому Драве припадає на 5,5–6 міс. життя дитини. Ймовірно, це пов'язано з тим, що експресія в мозку гена SCN1A, який кодує субодиницю альфа потенціалзалежного натрієвого каналу Nav1.1, починається в кінці інтранатального періоду та досягає піку у віці 4 тижні життя дитини [2]. У дебюті переважають фокальні клонічні, переважно фебрильні напади, які в подальшому модифікуються в генералізовані тоніко-клонічні, міоклонічні і навіть абсанси. Напади, які спочатку виникали на фоні гіпертермії, у подальшому можуть трансформуватися в афебрильні. При проведенні ЕЕГ-дослідження з використанням як ЕЕГ за європротоколом (30 хв), так і відео-ЕЕГ-моніторингу нічного сну при синдромі Драве не завжди вдавалося виявити епілептиформну активність, проте у всіх випадках, що ми спостерігали, було наявне вповільнення основної активності. У 3 з 4 дітей епілептиформна активність мала фокальний характер з переважною локалізацією в лобно-центральному відділі і подальшою генералізацією. Наводимо приклад епілептиформних змін на ЕЕГ у дитини з синдромом Драве (рис. 1).

Коли ми звернули увагу на перебіг захворювання у дітей, які надходили у наше відділення з різних регіонів України, то побачили, що більшість спеціалістів, враховуючи дебют захворювання з фокальних нападів, починають терапію з використанням карбамазепіну. Ми хотіли б наголосити, що ця категорія препаратів, а саме блокатори натрієвих каналів, протипоказана у пацієнтів із синдромом Драве, оскільки може підвищити частоту та силу нападів [3].

Крім того, хотілося б висловити нашу позицію, яка сформована протягом багаторічного спостереження за дітьми з епілептичними енцефалопатіями, а саме: дітям раннього віку не рекомендовано взагалі призначати препарати карбамазепінів, окрім ситуацій, коли вони показані як таргетна терапія (наприклад, ранні

Таблиця 1. Клініко-анамнестичні особливості перебігу синдрому Драве

Вік та стать	Вік дебюту	Тип нападів у дебюті	ЕЕГ	МРТ	Динаміка судом	Мутація гена SCN1A	Терапія	Динаміка хвороби
Ч., 4 р.	5 міс.	Фокальні клонічні, які виникали на фоні гіпертермії	Комплекси спайк-хвиля 2–2,5 Гц в лобно-центрально-висхідних відділах на фоні дифузного вповільнення БЕАГМ	Незначна дилатація передніх рогів БШ	Генералізовані тоніко-клонічні та міо-клонічні фебрильні та афебрильні з частотою 1 раз в місяць	C.3430-2A>G (splice acceptor), гетерозигота	Дебют — CBZ; пізніше переведений на VPA + LEV	VPA + LEV + CLB — ремісія більше ніж рік, ЕЕГ (через 1 рік) — дифузне вповільнення. Клінічно — груба затримка розвитку, PAC
Ж., 1 р. 4 міс.	4 міс.	Фокальні клонічні, міоклонічні	ЕЕГ-моніторинг сну — дифузне вповільнення, дезорганізація ритму	Помірна вентрикулодилатація	Генералізовані тоніко-клонічні, міоклонічні	C.1154A>C (p.Glu385Ala), гетерозигота	Дебют — CBZ, потім VPA + LEV + TPR + CLB	VPA + LEV + TPR + CLB: максимальна ремісія — 1 міс. Після додавання STP — ремісія 2 міс. ЕЕГ — через 2 міс. епіактивність не виявлена
Ж., 9 міс.	6 міс.	Генералізовані міоклонічні	Спайк-хвиля, 3–4 Гц у центральних відведеннях парасагітально під час другої стадії ФПС	Помірне розширення БШ	Генералізовані міоклонічні	C.668C>A (p.Ala-223Glu)	Дебют — CBZ, комбінації VPA + LEV + MPS	VPA + LEV + MPS, напади зберігаються
Ч., 2 р. 6 міс.	7 міс.	Фокальні клонічні	FIRDA, гострі хвилі, комплекси спайк — повільна хвиля в лобних відведеннях справа та парасагітально	Патологічних змін не виявлено	Фокальні клонічні фебрильні, абсанси	C.2324C>T (p.Ala775Val)	Дебют — CBZ, потім VPA + LEV + VGB + MPS, потім ESM + LEV	ESM + LEV: ремісія більше ніж 3 міс.

Примітки: БЕАГМ — біоелектрична активність головного мозку; БШ — бічні шлуночки головного мозку; ФПС — фаза повільного сну; FIRDA — лобна переривчаста дельта-активність; CLB — клобазам; CBZ — карбамазепін; LEV — леветирацетам; STP — стирепентол; VPA — вальпроєва кислота; VGP — вігабатрин; ESM — етосуксимід; MPS — метілпреднізолон

епілептичні енцефалопатії, обумовлені мутаціями гена SCN2A).

Подальше лікування дітей із синдромом Драве є складним завданням, яке вимагало призначення комбінації 2 або 3 препаратів. Проаналізувавши наші клінічні випадки, ми можемо сказати, що досить ефективною є комбінація препаратів вальпроєвої кислоти та леветирацетаму. Звісно, ми розуміємо, що золотим стандартом у лікуванні синдрому Драве є стирепентол, проте, як ми бачили із власного спостереження, він не завжди є ефективним, а ціна його надзвичайно обтяжлива для батьків. Тому ми дійшли висновку, що в таких пацієнтів на початкових етапах доцільно проводити лікування з використанням доступніших препаратів, а саме комбінації вальпроєвої кислоти та леветирацетаму з топірамамом та клобазамом, та уникати призначення карбамазепінів, ламотриджину та інших блокаторів натрієвих каналів.

Прогноз лікування у дітей із синдромом Драве досить неоднозначний. Проаналізувавши наші випадки, ми побачили, що перебіг захворювання є тяжким, частота і резистентність нападів до терапії є вищими у дівчаток. Вивчення цього феномена потребує спостереження за більшою кількістю дітей. Але, навіть при досягненні ремісії у кількості нападів і клінічному стані дітей, відмічено зниження когнітивного розвитку та наявність рухових порушень за типом атактичного синдрому. Оскільки не всі обстежені діти мали епілептиформні зміни на ЕЕГ, ми не можемо пояснити ці наслідки для розвитку лише негативним впливом епілептиформної активності на мозок. Імовірно, розвиток нейроповедінкових розладів у цієї групи дітей обумовлений також лобним порушенням роботи системи збудження та гальмування у мозку внаслідок безпосереднього впливу патогенної мутації. Таким чином, синдром Драве патогенетично являє собою поєднання розвиткової та епілептичної енцефалопатії, що обумовлює необхідність пошуків нових стратегій лікування, здатних модифікувати природний перебіг захворювання.

Обговорення

Патогенні мутації гена SCN1A (англ. Sodium voltage gated channel alpha submit) призводять до порушення синтезу субодиниці альфа натрієвого каналу — білка, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 2-ї хромосоми. Вперше він був описаний близько 20 років тому [4]. Проте, окрім відповіді, що цей ген впливає на функціонування клітинно-мембранних іонних потенціалзалежних каналів NaV1.1, залишається багато незрозумілого в проблемі кореляції патогенних мутацій SCN1A з різними клінічними фенотипами.

Зокрема, судомні розлади у дітей, у яких було виявлено SCN1A, охоплюють спектр, що варіює від простих фебрильних судом і генералізованої епілепсії з фебрильними судомами плюс (GEFS+) у легкій формі, що і було вперше описано в 2003 році, до тяжкої міоклонічної епілепсії раннього віку (синдрому Драве) та резистентної дитячої епілепсії з генералізованими тоніко-

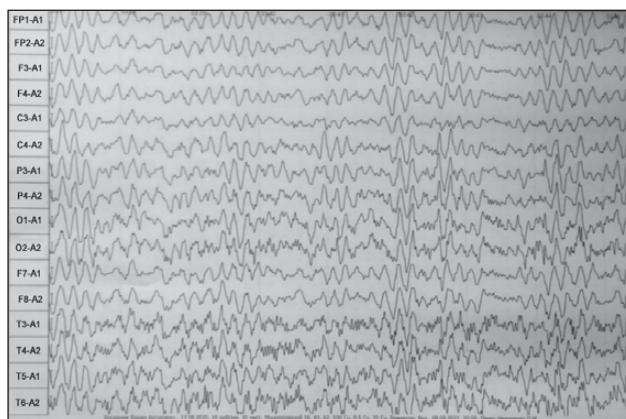


Рисунок 1. ЕЕГ-моніторинг дитини, 2 р. 6 міс., з мутацією SCN1A (синдром Драве). Епілептиформна активність у період неспання у вигляді періодичних спалахів ритмічних, високоамплітудних, загострених повільних хвиль дельта-діапазону у фронтальних відділах (патологічна повільно-хвильова активність FIRDA) та періодичних розрядів гострих хвиль, комплексів спайк — повільна хвиля в лобних відведеннях справа з проведенням парасагітально

клонічними нападами (ICE-GTC). Фенотипи з резистентними судомами, включно з СД, часто пов'язані зі зниженням когнітивних функцій. Фенотипи, при яких виявляється SCN1A, можуть включати міоклонічну астатичну епілепсію (синдром Дузе), синдром Леннокса — Гасто, інфантильні спазми, епілепсію з фокальними нападами, енцефалопатію та судоми, пов'язані з вакцинацією. Крім того, було встановлено, що фенотип судомних розладів SCN1A може відрізнитися навіть у межах однієї родини [5].

Судомні розлади, спричинені мутацією гена SCN1A, успадковуються за автосомно-домінантним типом. Тобто у пробанда із судомним розладом може мати місце успадкована або *de novo* мутація SCN1A. Частка випадків, спричинених патогенними варіантами *de novo*, варіює залежно від фенотипу. Більшість пов'язаних із SCN1A випадків тяжких міоклонічних епілепсій раннього дитячого віку (SCN1A-SMEI) та резистентної дитячої епілепсії з генералізованими тоніко-клонічними нападами (ICE-GTC) є результатом патогенного варіанта *de novo*. При автосомно-домінантному характері успадкування за наявності мутації SCN1A в одного з батьків частота успадкування у дітей становить 50 %. Проте встановлено, що не у всіх дітей з цієї патологічною мутацією будуть однакові фенотипові прояви внаслідок зниженої пенетрантності [6].

Спектр судомних розладів, спричинених мутацією гена SCN1A, має певне різноманіття. Як було описано вище, перший епілептичний синдром, при якому було виявлено патогенну мутацію SCN1A, це генералізована епілепсія з фебрильними судомами плюс (GEFS+). Також мутацію гена SCN1A виявляють при резистентній дитячій епілепсії з генералізованими тоніко-клонічними нападами (ICE-GTC); інфантильних резистентних парціальних нападах; міоклонічній астатичній епілепсії; тяжкій міоклонічній епілепсії раннього дитячого

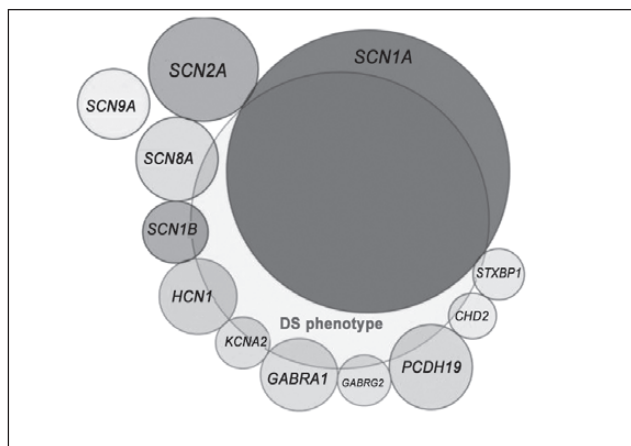


Рисунок 2. Інші гени, асоційовані з синдромом Драве [43]

віку (SMEI) (синдром Драве); простих фебрильних судомах. Тобто, як ми бачимо, судомні розлади SCN1A охоплюють спектр фенотипів, які коливаються від легких до тяжких [7].

Згідно з рекомендаціями Міжнародної протиепілептичної ліги, запідозрити наявність мутації SCN1A та скерувати пацієнта на проведення молекулярно-генетичного тестування слід при судомному синдромі з такими ознаками:

- судомні напади спричинені лихоманкою, теплом або вакцинацією;
- тривалі або геміконвульсивні напади;
- провокація судомних нападів надмірною стимуляцією або миготливим візуальним стимулом;
- погіршення стану дитини та посилення судом при застосуванні препаратів, в основі дії яких є пригнічення функції натрієвих каналів (наприклад, карбамазепін, окскарбазепін, фенітоїн, ламотриджин).

При отриманні позитивного результату щодо наявності мутації SCN1A необхідно пам'ятати, що в спектрі розладу можуть зустрічатися доброякісні форми. Проте такі діти потребують пильного спостереження [8].

До доброякісних форм належать: фебрильні судоми (прості або складні), які можуть бути першим і єдиним проявом патологічної мутації SCN1A. Хоча встановлено, що у дітей з частими фебрильними судомами перебіг розладу може прогресувати до розвитку СД. Фебрильні судоми зазвичай починаються на першому році життя, напади часті та нетривалі. Особливістю цієї фенотипової форми є відсутність проявів після 3–4-річного віку. Також доброякісною формою вважаються фебрильні судоми плюс (FS+), які характеризуються початком судом у віці до 1 року та особливостями, що відрізняють від простих фебрильних судом: збереженням нападів після 6 років, незвичайною тяжкістю (включно з епілептичними статусами) і появою неспровокованих (наприклад, афебрильних) судом будь-якого типу [6].

До варіантів з несприятливим перебігом слід віднести переважно клінічні фенотипи з генералізованими нападами, що найчастіше включають тонічні, клонічні, тоніко-клонічні, міоклонічні або абсанси:

- генералізована епілепсія з фебрильними судомами плюс (GEFS+);
- синдром Драве;
- тяжка міоклонічна епілепсія, погранична (SMEB);
- резистентна дитяча епілепсія з генералізованими тоніко-клонічними нападами (ICE-GTC);
- інфантильні парціальні напади з мігруючими фокусами [10].

Також необхідно пам'ятати про рідкісні або менш поширені прояви тяжких форм епілепсії та епілептичних енцефалопатій у дітей, спричинених мутацією SCN1A, до них належать:

- міоклонічно-астатична епілепсія (синдром Дузе);
- синдром Леннокса — Гасто;
- інфантильні спазми;
- поствакцинальна енцефалопатія та судоми [10–12].

Оскільки фенотип судомних розладів, спричинених мутацією SCN1A, не відрізняється від багатьох інших спадкових розладів із судомами, рекомендованим молекулярно-генетичним тестуванням є мультигенна панель епілепсії. Мультигенна панель епілепсії, яка включає SCN1A та інші споріднені гени, швидше за все ідентифікує генетичну причину стану, водночас обмежуючи ідентифікацію варіантів невизначеної значущості та патогенних варіантів у генах, які не пояснюють основний фенотип (рис. 2).

Встановлення правильного клінічного діагнозу за наявності патогенної мутації SCN1A вимагає клінічної майстерності або мистецтва у фахівця. Після проведення секвенування ми отримуємо ідентифікований у пробанді гетерозиготний патогенний (або ймовірно патогенний) варіант мутації SCN1A. Згідно з інструкціями Американського коледжу медичної генетики (ACMG) щодо інтерпретації варіантів, терміни «патогенні варіанти» та «імовірно патогенні варіанти» є синонімами в клінічних умовах, тобто обидва вважаються діагностичними та можуть використовуватися для прийняття клінічних рішень [8, 13].

Перебіг судомних розладів залежить від фенотипу нападів, який може варіювати від помірних форм — простих фебрильних судом і генералізованої епілепсії з фебрильними судомами плюс (GEFS+) до тяжких форм — синдрому Драве та резистентної дитячої епілепсії з генералізованими тоніко-клонічними нападами (ICE-GTC) [14]. Фенотип може змінюватися навіть серед членів сім'ї з однаковим патогенним варіантом. Через таку змінну експресивність складно визначити довгостроковий прогноз. У своєму дослідженні Ragona et al. (2011) відзначили певні особливості, пов'язані з поганим когнітивним результатом, а саме: ранні міоклонічні та абсансні напади, як правило, мають несприятливий варіант перебігу [15]. Найбільш часті фенотипові особливості епілептичних судом, спричинених мутацією SCN1A, наведені в табл. 2 [5].

Фенотипи з частими резистентними нападами (наприклад, СД) зазвичай викликають епілептичну енцефалопатію у формі прогресуючої деменції. Основна

причина енцефалопатії невідома: вплив нападів на когнітивні функції — найбільш очевидне пояснення, проте його не можна відокремити від впливу ліків або патогенного варіанта SCN1A [16].

Окрім провокованих судомних нападів, у дітей з наявною патологічною мутацією SCN1A частим фенотиповим проявом є порушення спектра аутизму та синдром дефіциту уваги й гіперактивності, який характеризується імпульсивністю, неухвильністю та відволіканням. Можливо, вони пов'язані з нездатністю системи ГАМК забезпечити гальмівний вплив у нервовій системі дитини [17].

Резистентна дитяча епілепсія з генералізованими тоніко-клонічними нападами (ICE-GTC) характеризується генералізованими нападами, включно з абсансами та генералізованими тоніко-клонічними нападами з початком у малюковому чи ранньому дитячому віці. Однак парціальні напади можуть виникати у 13 % уражених осіб. Також може спостерігатися фокальна епілепсія або чергування геміконвульсивних або складних парціальних нападів. У дітей з частими генералізованими тоніко-клонічними судомами зазвичай розвиваються когнітивні порушення. Провести чітку межу між синдромом ICE-GTC і СД досить складно навіть для досвідченого спеціаліста через подібність клінічних проявів [18].

Синдром Драве на сьогодні є найбільш вивченим клінічним фенотипом прояву мутації SCN1A. Захворюваність на СД становить близько 1 : 15 000. Це підтверджується подібними оцінками у Данії — 1 : 22 000 і трохи меншим числом, 1 : 40 900, у Великобританії [14, 17].

У дослідженні Wirrell та ін. (2017) були опубліковані рекомендації щодо клінічної діагностики синдрому Драве. Встановлено, що клінічні прояви можуть виникати у віці від 1 до 18 місяців після періоду нормального розвитку та за відсутності перинатальних ускладнень. Судомні напади часто тривалі, рецидивуючого генералізованого тоніко-клонічного або геміконвульсивного характеру. Міоклонічні напади зазвичай спостерігаються у віці до 2 років. Регрес у розвитку, поведінкові порушення та атипові абсанси часто спостерігаються після 2 років. Судоми часто спровоковані гіпертермією (наприклад, гаряча ванна, фізичне навантаження, лихоманка після вакцинації), світловими подразниками або протисудомними препаратами, що блокують натрієві канали. Епілептичний статус є поширеним явищем, а фармакологічне лікування є складним. Відмічене змен-

шення частоти та сили судомних нападів після періоду статевого дозрівання, однак вони рідко зникають повністю [8, 19].

Як правило, при проведенні EEG-моніторингу після перших судомних нападів відсутні патологічні зміни на EEG або можуть бути виявлені неспецифічні зміни, як-от загальне уповільнення, але з часом з'являється епілептиформна активність. Патерни можуть включати генералізовані спайкові та хвильові розряди, множинні поліспайкові й гострохвильові розряди та мультифокальні спайки. При проведенні МРТ головного мозку зазвичай патологічні зміни не виявляються, хоча описані клінічні випадки з виявленням легкої генералізованої атрофії та/або склерозу гіпокампа. Міоклонічні судоми, які мають тенденцію з'являтися пізніше, часто збігаються з появою когнітивного регресу, атаксії та розладів поведінки.

У дітей із синдромом Драве завжди спостерігається певний ступінь когнітивних порушень, від помірного до тяжкого, часто з помітною неухвильністю, імпульсивністю та відволіканням. Тривога, нав'язливі риси особистості та розлад аутистичного спектра є досить поширеними. Крім того, неодноразово описані загальнофенотипові особливості — скособошена хода, гіпотонія, порушення координації та спритності, що зазвичай проявляються у віці 3–4 років [10, 20].

Наступним фенотиповим варіантом мутації SCN1A є **тяжка міоклонічна епілепсія, погранична (SMEB)**. Цей опис іноді використовують для дітей, які мають деякі, але не всі ознаки синдрому Драве [21].

Генералізована епілепсія з фебрильними судомами плюс (GEFS+), ймовірно, має найбільш широкий спектр фенотипових проявів [19]. Як правило, GEFS+ має сімейний характер, оскільки успадкування відбувається зі змінною експресивністю та неповною пенетрантністю за автосомно-домінантним типом. Клінічні прояви мають спектр від легких (наприклад, лише фебрильні судоми) до тяжких (включно з генералізованою епілепсією, що піддається медикаментозному лікуванню, генералізованою епілепсією, резистентною до терапії, або синдромом Драве). Можуть зустрічатися проміжні фенотипи з міоклонічною епілепсією, абсансною епілепсією або фокальною епілепсією. Особи з GEFS+ часто мають фебрильні судоми (або ФС+) у ранньому дитинстві, за якими періодично йдуть тонічні, клонічні, міоклонічні або абсансні напади, які реагують на терапію та зникають у пізньому дитинстві чи ранньому під-

Таблиця 2. Особливості епілептичних нападів, спричинених мутаціями гена SCN1A

Фенотип розладу SCN1A	Частота виникнення нападів, %
Резистентна дитяча епілепсія з генералізованими тоніко-клонічними нападами (ICE-GTC)	70
Синдром Драве	33–90
Генералізована епілепсія з фебрильними судомами + (GEFS+)	5–10
Фебрильні судоми + (FS+)	Не встановлено
Прості фебрильні судоми	Не встановлено

літковому віці. Частка дітей із GEFS+, у яких перший напад спровокований імунопрофілактикою, значно більша, ніж частка дітей із фебрильними судом, не пов'язаними з FS+ та GEFS+ [17, 19, 23].

Фебрильні судоми плюс (FS+), як уже описувалося вище, мають, як правило, доброякісний характер. Ця підгрупа фебрильних судом (простих або складних) характеризується будь-якою з таких ознак:

- початок у віці до 1 року;
- збереження нападів після 6 років;
- незвичайна тяжкість (включно з епілептичними статусами);
- поява неспровокованих (тобто афебрильних) судом будь-якого виду.

Фебрильні судоми — це дитячі судоми, які виникають лише в поєднанні з лихоманкою і мають відповідати наступним критеріям:

- початок у віці 6 місяців або пізніше;
- припинення після 5 років;
- провокуються лихоманкою вище від 38 °C (без інших ознак інфекції ЦНС);
- відсутність іншого фактора, що провокує судоми.

Фебрильні судоми поділяються на прості та складні. Фебрильні судоми вважаються складними, якщо наявні будь-які з наступних ознак:

- тривалість більше ніж 15 хвилин;
- поява більше ніж одного нападу протягом 24 годин;
- наявність будь-яких часткових (вогнищевих) ознак під час нападу.

За наявності фебрильних судом необхідно бути надзвичайно настороженим як при встановленні діагнозу, так і при призначенні лікування, оскільки вони можуть бути першим проявом дебюту деяких епілептичних синдромів, зокрема синдрому Драве [10, 20, 24].

Слід звернути увагу, що існують певні критерії перебігу фебрильних судом, за якими можна припускати вищий ризик розвитку синдрому Драве:

- початок фебрильних судом у віці до 7 місяців;
- 5 або більше епізодів фебрильних судом;
- тривалий(-і) напад(-и) — більше ніж 10 хвилин;
- характеристики фебрильних судом включають геміконвульсії, парціальні судоми, міоклонічні напади та напади, викликані гарячою водою [25, 26].

Інфантильна епілепсія з мігруючими фокальними нападами (EIMFS) — тяжкий епілептичний синдром у дітей раннього віку, який також називають мігруючими парціальними нападами в дитинстві; криптогенна фокальна епілепсія або тяжка інфантильна мультифокальна епілепсія також можуть бути проявом мутації SCN1A [27]. Мультифокальні напади часто є першим проявом розладу, однак у більшості дітей першим проявом є фебрильні судоми. Ступінь тяжкості різний, і фармакорезистентність є загальною, але не абсолютною. Міоклонічні судоми трапляються рідко, але можуть бути спровоковані введенням препаратів, які інактивують натрієві канали, як-от фенітоїн, карбамазепін або ламотриджин. Може виникнути когнітивне погір-

шення, особливо якщо контроль нападів неповний. Електроенцефалографія показує мультифокальні незалежні спайки; можуть спостерігатися генералізовані спайкові та хвильові розряди [28].

До менш поширених фенотипових проявів мутації SCN1A слід віднести наведені нижче.

Міоклонічно-астатична епілепсія (синдром Дузе) визначається комбінацією міоклонічних, атонічних і атипичних абсансних нападів. Зазвичай починається після 2 років (від 7 місяців до 8 років). Хоча можуть виникати як ізольовані міоклонічні, так і тонічні судоми, вони не характерні для цього синдрому (що відрізняє їх від синдрому Леннокса — Гасто). Розвиток до початку нападу часто є нормальним. Перебіг може варіювати від спонтанного зникнення судом без когнітивних порушень до резистентних нападів із тяжкою інтелектуальною недостатністю [5, 25, 28].

Синдром Леннокса — Гасто також може бути встановлений у незначній кількості осіб із патогенним варіантом SCN1A, як правило, у родині, у якій вже є особи із синдромом Драве. Для встановлення діагнозу синдрому Леннокса — Гасто необхідна наявність специфічної ЕЕГ-картини: повільні спайк-хвилі, затримка розвитку з попереднім регресом та численні типи генералізованих судом (зокрема, атипичні абсанси, тонічні та атонічні напади). Дебют, як правило, відзначається в дитинстві (від 2 до 14 років). При цьому синдромі можна спостерігати будь-який тип судом; епілептичний статус є поширеним [10, 30, 31].

Синдром інфантильних спазмів також є можливим варіантом фенотипових клінічних проявів у дітей з мутацією SCN1A. На сьогодні описано одинадцять клінічних випадків, асоційованих з місенс-варіантом SCN1A з інфантильними спазмами [28].

Енцефалопатія та судоми, пов'язані з вакцинацією, у дітей із SCN1A на сьогодні є досить дискусійним питанням. Відкритим залишається питання стосовно впливу вакцинопрофілактики на розвиток епілептичних нападів та епілепсії. Berkovic та ін. (2010) ідентифікували патогенний варіант SCN1A в 11 з 14 дітей з діагнозом «поствакцинальна енцефалопатія» [32]. Tro-Baumann та ін. (2011) повідомили, що 19 із 70 осіб із патогенним варіантом SCN1A та фенотипом синдрому Драве мали судомні напади після вакцинації [33]. Із усіх зареєстрованих нападів після вакцинації протягом першого року життя 2,5 % були результатом патогенних мутацій у гені SCN1A. Критерії діагнозу «енцефалопатія та судоми, пов'язані з вакциною» носять дуже чіткий і регламентований характер, а саме: раптова поява судом і енцефалопатії у дітей та немовлят через 48 годин після вакцинації [31].

Лікування дітей із судомними нападами, епілептичною енцефалопатією та епілепсією, спричиненими SCN1A, вимагає ще більш диференційного підходу і майстерності, ніж встановлення діагнозу. Встановлення контролю над судомними нападами є критично важливим, оскільки діти із судомним розладом SCN1A мають високий ризик раптової неспровокованої смерті внаслідок епілепсії (SUDEP) [35].

Розуміючи патологічні зміни в іонних мембранних каналах, спричинені мутацією SCN1A, можна думати про методику таргетного лікування. Окрім безпосереднього впливу на іонні канали встановлено, що аномальні канали SCN1A непропорційно впливають на нейрони ГАМК і що пов'язані з цим напади оптимально реагують на протисудомні препарати, які мають ГАМК-ергічний вплив. Фармакологічне лікування ґрунтується на спостереженнях, що клобазам (0,2–1 мг/кг/день) схвалений FDA та може бути ефективним для лікування при синдромах Драве та Леннокса — Гасто [36].

Стирипентол (30–100 мг/кг/день) вважається ефективним терапевтичним засобом при судомних розладах, в основі яких є мутація SCN1A. Препарат був схвалений FDA у 2018 році. Він є частиною раннього стандарту лікування в Європі та використовується в США після того, як інші звичайні протисудомні препарати виявилися неефективними. Докази ефективності при епілепсії SCN1A базуються на подвійному сліпому оцінюванні зменшення нападів при синдромі Драве [37]. Стирипентол, який діє безпосередньо на рецептори ГАМК, також є потужним інгібітором печінкових ферментів CYP3A4, CYP1A2 і CYP2C19. У результаті це підвищує концентрацію в сироватці крові кількох поширених протиепілептичних препаратів, включаючи вальпроєву кислоту, клобазам та його метаболіт норклобазам. Дози вище від 50 мг/кг/добу зазвичай не призначаються при застосуванні разом з вальпроєвою кислотою та клобазамом [38]. Єдине, що не дозволяє цей препарат широко використовувати, — його висока вартість порівняно з іншими протисудомними препаратами.

Використання канабідіолу для лікування резистентних судом у дітей з мутацією SCN1A досліджується. Два подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних випробування продемонстрували ефективність у лікуванні судом, пов'язаних із синдромом Драве. Рекомендована доза становить 5 мг/кг/день двічі на день протягом 1 тижня, потім 10 мг/кг/день двічі на день, після цього вище від 20 мг/кг/день, якщо є показання. Середнє зниження частоти судомних нападів на місяць становило від 12,4 до 5,9 при застосуванні канабідіолу порівняно зі зниженням від 14,9 до 14,1 при застосуванні плацебо [39].

Фенфлурамін успішно використовувався для лікування синдрому Драве в Бельгії. У 8 з 12 осіб не було нападів більше одного року під час прийому фенфлураміну у комбінації з бензодіазепінами (клобазам, лоразепам), або топірамамом, або леветирацетамом, або етосуксимідом та іншими протисудомними препаратами [40].

Препарати вальпроєвої кислоти у дозі 10–30 мг/кг/день досить широко використовуються у більшості країн для лікування синдрому Драве й інших форм епілепсії, спричиненої мутацією SCN1A, хоча не було досягнуто тривалого контролю над судомами. Також було показано ефективність комбінації з леветирацетамом (20–80 мг/кг/день), що часто є ефективною, але може посилити напади у деяких осіб [41].

Використання кетогенної дієти відповідно до даних наукових досліджень дало зменшення частоти судом більше ніж на 50 % у 62,5 % людей із синдромом Драве, які дотримувалися дієти [42].

Висновки

У дітей з генетично детермінованою епілептичною та розвитковою енцефалопатією, спричиненою мутаціями гена SCN1A, окрім тяжкої міоклонічної епілептичної енцефалопатії дитинства (відомої як синдром Драве) можуть зустрічатися інші форми епілептичних енцефалопатій, що потребують проведення диференційної діагностики. Як правило, дебют захворювання, спричиненого цією каналопатією, припадає на перше півріччя життя і проявляється зазвичай фокальними нападами. У дітей з мутацією SCN1A переважає фронтальна локалізація епілептиформної активності. З урахуванням цієї особливості захворювання та на основі власного багаторічного спостереження за дітьми з епілептичними енцефалопатіями раннього віку ми хотіли б застерегти від використання карбамазепінів у цієї вікової групи, які можуть призначатися при фокальних нападах. Перебіг епілептичної енцефалопатії (синдрому Драве) тяжкий, з огляду на резистентність нападів та регрес у розвитку дитини, і часто потребує використання більше ніж 2–3 протиепілептичних препаратів, але правильно підібрана комбінація дозволяє досягти у багатьох випадках тривалої ремісії.

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

Список літератури

1. Кирилова Л., Юзва О., Мірошников О., Бондаренко Н., Бергела О. Генетичні епілептичні та розвиткові енцефалопатії раннього віку: від симптомів до діагнозу. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2023. 13(1(47)). 45–52. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.1.47.2023.7>.
2. Haigh J.L., Adhikari A., Copping N.A. et al. Deletion of a non-canonical regulatory sequence causes loss of *Scn1a* expression and epileptic phenotypes in mice. *Genome Med.* 2021. 13. 69. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00884-0>.
3. Shi X.Y., Tomonoh Y., Wang W.Z., Ishii A., Higurashi N., Kurahashi H., Kaneko S., Hirose S.; Epilepsy Genetic Study Group, Japan. Efficacy of antiepileptic drugs for the treatment of Dravet syndrome with different genotypes. *Brain Dev.* 2016 Jan. 38(1). 40–6. doi: 10.1016/j.braindev.2015.06.008. Epub 2015 Jul 13. PMID: 26183863.
4. Spampanato J., et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus type 2 mutation W1204R alters voltage-dependent gating of Na(v)1.1 sodium channels. *Neuroscience*. 2003. 116. 37–48.
5. Miller I.O., Sotero de Menezes M.A. SCN1A Seizure Disorders. 2007 Nov 29 [updated 2022 Feb 17]. In: Adam M.P., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301494.
6. Ding J., Li X., Tian H., Wang L., et al. SCN1A Mutation-Beyond Dravet Syndrome: A Systematic Review and Nar-

- rative Synthesis. *Front Neurol.* 2021. 12. 743726. doi: 10.3389/fneur.2021.743726.
7. Chen C., Fang F., Wang X., Lv J., Wang X., Jin H. Phenotypic and Genotypic Characteristics of SCN1A Associated Seizure Diseases. *Front. Mol. Neurosci.* 2022. 15. 821012. doi: 10.3389/fn-mol.2022.821012.
 8. Wirrell E.C., Laux L., Donner E., et al. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatr. Neurol.* 2017. 68. 18-34. e3. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.025.
 9. Rilstone J.J., Coelho F.M., Minassian B.A., Andrade D.M. Dravet syndrome: seizure control and gait in adults with different SCN1A mutations. *Epilepsia.* 2012. 53(8). 1421-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03583.x.
 10. Aljaafari D., Fasano A., Nascimento F.A., et al. Adult motor phenotype differentiates Dravet syndrome from Lennox-Gastaut syndrome and links SCN1A to early onset parkinsonian features. *Epilepsia.* 2017. 58(3). e44-e48. doi: 10.1111/epi.13692.
 11. Bayat A., Hjalgrim H., Møller R.S. The incidence of SCN1A-related Dravet syndrome in Denmark is 1:22,000: a population-based study from 2004 to 2009. *Epilepsia.* 2015. 56(4). e36-9. doi: 10.1111/epi.12927.
 12. Wu Y.W., Sullivan J., McDaniel S.S., et al. Incidence of Dravet Syndrome in a US Population. *Pediatrics.* 2015. 136(5). e1310-5. doi: 10.1542/peds.2015-1807.
 13. Cornejo-Sanchez D.M., Acharya A., Bharadwaj T., Marin-Gomez L., et al. SCN1A Variants as the Underlying Cause of Genetic Epilepsy with Febrile Seizures Plus in Two Multi-Generational Colombian Families. *Genes (Basel).* 2022. 13(5). 754. doi: 10.3390/genes13050754.
 14. Brunklaus A., Ellis R., Reavey E., Forbes G.H., Zuberi S.M. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain.* 2012. 135(Pt 8). 2329-36. doi: 10.1093/brain/aww151.
 15. Ragona F., Granata T., Dalla Bernardina B., et al. Cognitive development in Dravet syndrome: a retrospective, multicenter study of 26 patients. *Epilepsia.* 2011. 52(2). 386-92. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02925.x.
 16. de Lange I.M., Gunning B., Sonnsma A.C.M., et al. Influence of contraindicated medication use on cognitive outcome in Dravet syndrome and age at first afebrile seizure as a clinical predictor in SCN1A-related seizure phenotypes. *Epilepsia.* 2018. 59. 6. 1154-1165. <https://doi.org/10.1111/epi.14191>.
 17. Scheffer I.E., Nabbout R. SCN1A-related phenotypes: Epilepsy and beyond. *Epilepsia.* 2020. 60. 3. 17-24. <https://doi.org/10.1111/epi.16386>.
 18. Sullo F., Pasquetti E., Patané F. et al. SCN1A and Its Related Epileptic Phenotypes. *Journal of Pediatric Neurology.* 2023. 21(03). 155-167. DOI: 10.1055/s-0041-1727260.
 19. Wirrell E.C., Hood V., Knupp K.G., et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2022. 63(7). 1761-1777. doi: 10.1111/epi.17274.
 20. Wilmschurst J.M., Gaillard W.D., Vinayan K.P., et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia.* 2015. 56(8). 1185-97. doi: 10.1111/epi.13057.
 21. Rodda J.M., Scheffer I.E., McMahon J.M., Berkovic S.F., Graham H.K. Progressive gait deterioration in adolescents with Dravet syndrome. *Arch. Neurol.* 2012. 69(7). 873-8. doi: 10.1001/archneurol.2011.3275.
 22. Fukuma G., Oguni H., Shirasaka Y., et al. Mutations of neuronal voltage-gated Na⁺ channel alpha 1 subunit gene SCN1A in core severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) and in borderline SMEI (SMEB). *Epilepsia.* 2004. 45(2). 140-8. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.15103.x.
 23. Brunklaus A., Brünger T., Feng T., et al. The gain of function SCN1A disorder spectrum: novel epilepsy phenotypes and therapeutic implications. *Brain.* 2022. 145(11). 3816-3831. doi: 10.1093/brain/awac210.
 24. Dutton S.B.B., Dutt K., Papale L.A., et al. Early-life febrile seizures worsen adult phenotypes in Scn1a mutants. *Exp. Neurol.* 2017. 293. 159-171. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.03.026.
 25. Hattori J., Ouchida M., Ono J., Miyake S., et al. A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. *Epilepsia.* 2008. 49(4). 626-33. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01475.x.
 26. Verbeek N.E., van Kempen M., Gunning W.B., et al. Adults with a history of possible Dravet syndrome: an illustration of the importance of analysis of the SCN1A gene. *Epilepsia.* 2011. 52(4). e23-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.02982.x.
 27. Harkin L.A., McMahon J.M., Iona X., Dibbens L., et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain.* 2007. 130(Pt 3). 843-52. doi: 10.1093/brain/awm002.
 28. Ok Kim Y., Bellows S., McMahon J.M. et al. Atypical multifocal Dravet syndrome lacks generalized seizures and may show later cognitive decline. *Dev. Med. & Child Neurology.* 2014. 56. 1. 85-90. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12322>.
 29. Helbig I., Goldberg E. The dose makes the poison—Novel insights into Dravet syndrome and SCN1A regulation through nonproductive splicing. *PLoS Genet.* 2021. 17(1). e1009214. doi: 10.1371/journal.pgen.1009214.
 30. Sadleir L.G., Mountier E.I., Gill D., et al. Not all SCN1A epileptic encephalopathies are Dravet syndrome Early profound Thr226Met phenotype. *Neurology.* 2017. 89 (10). 1035042. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004331.
 31. Gowda V.K., Amoghmath R., Battina M., Shivappa S.K., Benakappa N. Case Series of Early SCN1A-Related Developmental and Epileptic Encephalopathies. *J. Pediatr. Neurosci.* 2021. 16(3). 212-217. doi: 10.4103/jpn.JPN_99_20.
 32. McIntosh A.M., McMahon J., Dibbens L.M., Iona X., Mulley J.C., Scheffer I.E., Berkovic S.F. Effects of vaccination on onset and outcome of Dravet syndrome: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2010. 9 (6). 592-8. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70107-1.
 33. Tro-Baumann B., von Spiczak S., Lotte J., Bast T. et al. A retrospective study of the relation between vaccination and occurrence of seizures in Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2011. 52(1). 175-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02885.x.
 34. Wong P.T., Wong V.C. Prevalence and Characteristics of Vaccination Triggered Seizures in Dravet Syndrome in Hong Kong: A Retrospective Study. *Pediatr. Neurol.* 2016. 58. 41-7. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.011.
 35. Tsuji M., Mazaki E., Ogiwara I., et al. Acute encephalopathy in a patient with Dravet syndrome. *Neuropediatrics.* 2011. 42(2). 78-81. doi: 10.1055/s-0031-1279725. Epub 2011 Jun 6. PMID: 21647847.
 36. Isom L.L. Is Targeting of Compensatory Ion Channel Gene Expression a Viable Therapeutic Strategy for Dravet Syndrome? *Epilepsy Curr.* 2019. 19(3). 193-195. doi: 10.1177/1535759719844780.
 37. Wirrell E.C., Laux L., Franz D.N., Sullivan J. Stiripentol in Dravet syndrome: results of a retrospective U.S. study. *Epilepsia.* 2013. 54(9). 1595-604. doi: 10.1111/epi.12303.

38. Inoue Y., Ohtsuka Y. STP-1 Study Group. Long-term safety and efficacy of stiripentol for the treatment of Dravet syndrome: A multicenter, open-label study in Japan. *Epilepsy Res.* 2015. 113. 90-7. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2015.03.012.

39. Devinsky O., Cross J.H., Laux L., Marsh E., Miller I., Nabbout R., Scheffer I.E., Thiele E.A., Wright S.; Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2017 May 25. 376(21). 2011-2020. doi: 10.1056/NEJMoa1611618.

40. Ceulemans B., Schoonjans A.S., Marchau F., Paelinck B.P., Lagae L. Five-year extended follow-up status of 10 patients with Dravet syndrome treated with fenfluramine. *Epilepsia.* 2016. 57(7). e129-34. doi: 10.1111/epi.13407.

41. Strzelczyk A., Schubert-Bast S. A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication. *CNS Drugs.* 2022 Mar. 36(3). 217-237. doi: 10.1007/s40263-022-00898-1.

42. Tian X., Chen J., Zhang J., Yang X., Ji T., Zhang Y., Wu Y., Fang F., Wu X. Zhang Y. The Efficacy of Ketogenic Diet in 60 Chinese Patients with Dravet Syndrome. *Front. Neurol.* 2019. 10. 625. doi: 10.3389/fneur.2019.00625.

43. Steel D., Symonds J.D., Zuberi S.M., Brunklaus A. Dravet syndrome and its mimics: Beyond SCN1A. *Epilepsia.* 2017 Nov. 58(11). 1807-1816. doi: 10.1111/epi.13889. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28880996.

Отримано/Received 14.05.2023

Рецензовано/Revised 02.06.2023

Прийнято до друку/Accepted 05.06.2023 ■

Information about authors

L. Kirillova, MD, PhD, Professor, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: kirilova.lgr@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9879-1132>; <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223344153>

O. Yuzva, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0918-4788>

O. Miroshnikov, MD, PhD, senior researcher of the department of psychoneurology for children with perinatal pathology and orphan diseases, scientific secretary of the State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: a.mirosh@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-7614-6335>

O. Berehela, MD, Physician of the psychoneurology department for children with perinatal pathology and orphan diseases, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0918-4788>

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

L.G. Kyrylova, O.O. Yuzva, O.O. Miroshnikov, O.V. Berehela

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

Features of epileptic encephalopathy caused by SCN1A mutation

Abstract. Background. The development and availability of genetic research open both new possibilities in the diagnosis of epileptic encephalopathies and require the search for correlations between detected pathological mutation and the clinical and instrumental examination of a child. In particular, seizure disorders in children in whom SCN1A has been detected cover a spectrum that varies from simple febrile seizures and mild generalized epilepsy with febrile seizures plus, which was first described in 2003, to severe myoclonic epilepsy in infancy (more commonly known as Dravet syndrome) or severe intractable childhood epilepsy with generalized tonic-clonic seizures. **Materials and methods.** In our study, we examined 4 children (2 boys and 2 girls) with clinical and instrumental signs of epileptic encephalopathy with resistant seizures who were treated in the psychoneurology department for children with perinatal pathology and orphan diseases of the SI "Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". The average age of patients was 2.20 ± 1.55 years. In addition to the laboratory and instrumental examination, all children underwent a medical genetic analysis (whole exome sequencing or next-generation sequencing) and the mutation of the SCN1A gene was detected. Subsequently, the relationship between the obtained laboratory instrumental and clinical anamnestic data was analyzed using statistical research methods. **Results.** It should be noted that the onset of genetic disorders caused by SCN1A occurs at the age

of 5.5–6 months. During the onset, focal clonic seizures predominate, mainly against the background of hyperthermia, which are later modified into generalized tonic-clonic, myoclonic ones, and even absences. In three of four cases, the epileptiform activity was focal, with a predominant localization in the fronto-central regions followed by generalization. In all children, taking into account the focal onset of attacks, therapy was started with the use of carbamazepine, which is contraindicated in children with this mutation. After analyzing our cases, we saw that the course of the disease and the resistance of attacks were more severe in girls. The study of this phenomenon requires observation of a larger number of children. **Conclusions.** In children with genetically determined epileptic encephalopathy caused by the SCN1A mutation, the onset of the disease occurs in the first half of life and is usually manifested itself by focal seizures. In children with SCN1A mutation, frontal localization of epileptiform activity prevails. Considering this feature of the disease and based on our own long-term observation of children with epileptic encephalopathies of early age, we would like to warn against the use of carbamazepines in this age group. The course of SCN1A epileptic encephalopathy (Dravet syndrome) is difficult, given the resistance of attacks and regression in the development of a child, and often requires the use of more than 2–3 antiepileptic drugs, but a correctly selected combination allows long-term remission to be achieved.

Keywords: children; epileptic encephalopathy; Dravet syndrome

УДК 616.833.58-089:615.84:616-073.97-092.9

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.4.2023.1008>Петрів Т.І.¹, Рафт Мохаммад Дауд Альмхайрат², Татарчук М.М.¹, Лузан Б.М.², Цимбалюк Ю.В.¹, Цимбалюк В.І.^{2,3}¹ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ, Україна²Національний медичний університет імені акад. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна³Національна академія медичних наук України, м. Київ, Україна

Довготривала інвазивна електростимуляція периферичного нерва у функціональному відновленні нервово-м'язового апарату в експерименті

Резюме. Актуальність. Ушкодження кінцівок переважають у структурі бойової травми, їх частка в сучасних умовах проведення бойових дій становить до 75 %, а кількість поранених з ушкодженням периферичних нервів (ПН) кінцівок може становити до 25 %. Ступінь інвалідизації пацієнтів становить 65–70 %, що робить проблему відновлення периферичних нервів надзвичайно актуальною. **Мета дослідження:** визначити вплив довготривалої інвазивної електростимуляції на функціональне відновлення нервово-м'язового апарату в експерименті. **Матеріали та методи.** Дослідження виконано на 29 білих безпородних кролях (2500 ± 250 г, 5–6 міс.) з дотриманням усіх норм біоетики. Усі тварини розподілялися на наступні експериментальні групи: група 1 ($n = 8$) (контрольна група) — епіневральний шов сідничного нерва й імплантація неробочої антени електростимулюючого пристрою; група 2 ($n = 7$) — аналогічна операція епіневрального шва сідничного нерва з імплантацією антени електростимулятора і початок стимуляції на 2-гу добу після операції; група 3 ($n = 7$) — аналогічна операція епіневрального шва сідничного нерва з імплантацією антени електростимулятора і початок стимуляції через 3 тижні, коли спостерігали початкові ознаки регенерації нерва; група 4 ($n = 7$) — автонеуропластика сідничного нерва + імплантація електростимулятора і початок стимуляції в часовій точці, яка збігається з початком ознак регенерації нерва. **Результати.** У групі 2, де електростимуляцію починали на наступний день після операції, показники функціонального відновлення нервово-м'язового апарату були кращими, ніж за її відсутності, а також за умов початку стимуляції в періоді, коли спостерігали початкові ознаки регенерації. Тому можна зробити припущення, що інвазивна електростимуляція периферичного нерва, розпочата в гострому періоді після травми, позитивно впливає на регенерацію ПН, а також на результати функціонального відновлення нервово-м'язового апарату. Про позитивний вплив електростимуляції на функціональний стан м'язів опосередковано свідчить більша амплітуда М-відповіді в групі, де стимуляцію починали швидше. Більша амплітуда М-відповіді протягом часу спостереження говорить про більшу кількість аксонів, які досягли м'яза впродовж 8 тижнів. Беручи до уваги, що конус росту регенеруючого нерва містить певну кількість аксонів, які проростають до органа-ефектора, у даному випадку м'яза, першими, при відносно незмінній латенції потенціалу дії можна припустити, що безпосередня електростимуляція ПН приводить до збільшення швидкості проростання аксонів при їх відносно незмінній кількості. Відсутність вірогідної різниці латенції потенціалу дії у групах, де виконувалася автопластика і шов, при однакових умовах стимуляції

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Петрів Тарас Ігорович, к.м.н., відділення відновної нейрохірургії, Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», вул. Платона Майбороди, 32, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: petrivtatas@gmail.com, контактний тел.: +380969412814For correspondence: Taras Petriv, PhD, restorative neurosurgery department, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Platona Mayborody st., 32, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: petrivtatas@gmail.com, tel.: +380969412814

Full list of authors information is available at the end of the article.

свідчить про позитивний вплив стимуляції на мієлінізацію нервових волокон. Краща М-відповідь опосередковано свідчить про задовільний функціональний стан м'яза, що в умовах денервації дозволяє зберегти його потенціал для відновлення, запобігти атрофії. **Висновки.** Підсумовуючи все вищевикладене, опосередковано, за даними електрофізіологічного дослідження, можна зробити висновок, що вплив інвазивної електростимуляції на регенерацію нервово-м'язового апарату є позитивним і супроводжується кращим ефектом, якщо вона проводиться в ранні терміни після травми; інвазивна електростимуляція периферичного нерва є процедурою, яка дозволяє прискорити ріст нервових волокон, покращити їх мієлінізацію і запобігти втраті функціональної спроможності денервованого м'яза.

Ключові слова: травма периферичного нерва; інвазивна електростимуляція; електронейроміографія; експеримент

Вступ

В Україні кожного року 2,5–3 тис. потерпілих отримують травми периферичних нервів (ПН). Ступінь інвалідизації пацієнтів становить 65–70 % [1]. Вогнепальні й мінно-вибухові ушкодження кінцівок переважають у структурі бойової травми, становлячи в сучасних умовах проведення бойових дій до 75 %, у тому числі майже 80 % ушкоджень отримуються внаслідок дії вибухових боєприпасів. Досвід сучасних війн показав, що кількість поранених з ушкодженням периферичних нервів кінцівок може становити до 25 % [2, 3]. Актуальність лікування пацієнтів з ушкодженнями ПН набула особливого значення з 24 лютого 2022 року, коли відбулося повномасштабне вторгнення рф в Україну.

ПН мають властивість регенерувати, але навіть за оптимальних умов відновлення ніколи не буває повним [4]. На ступінь регенерації ПН впливає низка чинників, такі як тяжкість травми, наявність супутніх ушкоджень і захворювань, час, який минув з моменту травми до операції, відстань від місця ушкодження ПН до м'язо-ефектора і зміни в мотонейронах спинного мозку, вік пацієнта [5].

Після перетину нерва аксони, які втрачають зв'язок з тілом нейрона, піддаються валлерівській дегенерації. Навіть після виконання мікрохірургічного шва нерва явища дегенерації тривають, і аксонам треба проростати вздовж усього дистального кінця ушкодженого нерва, фактично по сполучнотканинному матриксу, роль якого виконує дистальна кука нерва. Після завершення дегенеративних процесів починаються процеси регенерації. Шваннівські клітини утворюють тяжі в напрямку від проксимального кінця нерва до дистального, проростають ділянку шва нерва аж до органа-мішені [6].

Час, протягом якого відбувається проростання нервових волокон, має критичне значення, тому що денервація м'яза, навіть після негайного відновлення цілісності нерва, призводить до втрати 65 % функціонального потенціалу м'яза. У випадку хронічної денервації м'яза втрата функціонального потенціалу зменшується до 10 %. Іншим фактором є кількість шваннівських клітин і їх здатність мігрувати з проксимального кінця ушкодженого нерва до дистального і брати участь у реіннервації м'яза [7].

Одним з найперспективніших методів стимуляції регенерації ПН є електростимуляція (ЕС). Після реконструкції нерва короткотривала ЕС приводить до зміни трансмембранного потенціалу, через який активується

внутрішньоклітинний механізм регенерації ПН. Існує теорія про те, що ЕС підсилює експресію генів, відповідальних за регенерацію ПН [8].

Ще одним фактором, який підсилює регенерацію, є стимуляція утилізації мієлін-асоційованого глікопротеїну і протеогліканів, які утворюються внаслідок валлерівської дегенерації і затримують регенерацію ПН, шляхом зростання концентрації цАМФ [9].

Після травми ПН і мікрохірургічної реконструкції аксони регенерують у випадковій послідовності, і не завжди відповідно до попередньої гістоархітекtonіки, коли проростають з проксимальної куки ПН у дистальну. Результатом такого процесу є неефективна реіннервація м'язо-ефектора, що призводить до його атрофії та поганого функціонального відновлення [10].

У доклінічних моделях застосування ЕС прискорювала час регенерації мотонейронів до 3 тижнів порівняно з 8–10 тижнями без ЕС, крім того, використання даної методики приводило до подвоєння кількості регенеруючих сенсорних аксонів [11].

Після часткового ушкодження ПН м'язи-ефектори продукують хемоатрактанти, які стимулюють проростання аксонів із проксимального кінця нерва. Експериментально доведено, що у випадку повного ушкодження, коли зв'язок між нервом і м'язом повністю втрачений, ЕС дозволяє збільшити концентрацію хемоатрактантів у дистальному кінці нерва для стимуляції селективного проростання моторних аксонів навіть за відсутності прямого зв'язку з м'язом [12].

Мета: визначити вплив довготривалої інвазивної електростимуляції на функціональне відновлення нервово-м'язового апарату в експерименті.

Матеріали та методи

Дослідження виконано на 29 білих безпородних кролях (2500 ± 250 г, 5–6 міс.), які утримувалися в стандартних умовах віварію ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» з дотриманням чинних норм біоетики (Директива Ради ЄС 86/609/ЕЕС «Про наближення законів, підзаконних та адміністративних положень держав-членів про захист тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (1986), Європейська конвенція про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей (1986), Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006)). Протокол дослідження схва-

лено Комітетом з біоетики Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Робота виконана в рамках договору про науково-методичну співпрацю між ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» і Національним медичним університетом ім. О.О. Богомольця.

Усі хірургічні втручання виконувалися під загальним знеболюванням (внутрішньом'язова ін'єкція) розчину кетаміну гідрохлориду 10% (50 мг/кг), ксилазину гідрохлориду 2% (5 мг/кг) та атропіну сульфату (0,05 мг/кг), виконували доступ до сідничного нерва (СН) у кроля.

Для імплантації використовувалася електростимулююча система (ЕСС), яка частково імплантується, «НейСіЗ-М» вітчизняного виробництва (ТОВ «ВЕЛ»), дозволена для клінічного використання.

Тварину фіксували на операційному столі. Дотримуючись правил асептики й антисептики, після гоління операційного поля та його обробки розчинами антисептиків виконувався лінійний розріз шкіри по латеральній поверхні стегна в проекції СН справа. За допомогою інструментів (затискач типу «москіт», пінцет хірургічний) тупо-гостро виділявся й мобілізувався правий СН (рис. 1).

Усі тварини розподілялися на такі експериментальні групи.

Група 1 ($n = 8$). Контрольна група. Шов сідничного нерва й імплантація неробочої антени електростимулюючого пристрою.

У середній третині стегна попередньо мобілізований сідничний нерв перетинали лезом скальпеля і виконували негайний епіневральний шов «кінець у кінець» (5–6 швів) з використанням атравматичного шовного матеріалу (поліамід 8,0), мікроінструментів і збільшувальної оптики (операційний мікроскоп, збільшення $\times 12$). Після виконання шва СН у підшкірній клітковині формували кишеню, у яку поміщали приймаючу антену ЕСС, електроди від якої підшивали до епіневрію з використанням атравматичного шовного матеріалу 10,0 і мікрохірургічної техніки (одна пара електродів проксимальніше та інша пара — дистальніше від місця шва СН). Пошарові шви на м'язи й шкіру. Зупинка кровотечі під час операції за допомогою турунд, змочених H_2O_2 . Електростимуляція цій групі тварин не проводилась (рис. 1, А-С).

У групі 2 ($n = 7$): аналогічна операція епіневрального шва СН з імплантацією антени електростимулятора і початок стимуляції на 2-гу добу після операції.

У групі 3 ($n = 7$): аналогічна операція епіневрального шва СН з імплантацією антени електростимулятора і початок стимуляції через 3 тижні, коли спостерігали початкові ознаки регенерації нерва.

Визначення початкових ознак регенерації нерва проводили за методикою toe spreading reflex [13]. Початкові ознаки регенерації фіксувалися за наявності першого ступеня реакції за шкалою Schmitz і Beer (ледь помітне розгинання одного з пальців експериментальної кінцівки).

У групі 4 ($n = 7$): автонеуропластика сідничного нерва + імплантація електростимулятора і початок сти-

муляції в часовій точці, яка збігається з початком ознак реіннервації м'язів-ефекторів. Автонеуропластика моделювалася шляхом висікання фрагмента сідничного нерва кроля завдовжки 1 см поворотом його на 180° і підшиванням 4–5 епіневральними швами на обох кінцях за допомогою мікрохірургічної техніки (рис. 1D). Початкові ознаки регенерації визначалися як у групі 2 і фіксувалися через 3 тижні.

У групі 5 ($n = 6$): невротизація + імплантація електростимулятора і початок стимуляції в часовій точці, яка збігається з початком ознак реіннервації м'язів-ефекторів. Невротизацію моделювали шляхом перетину малогомілкового і великогомілкового нервів і перехресного шва проксимальної кукси великогомілкового нерва з дистальною куксою малогомілкового нерва і, навпаки, проксимальної кукси малогомілкового нерва з дистальною куксою великогомілкового нерва (рис. 1E, 1F).

Після ретельного гемостазу в усіх групах тварин пошарове зашивання післяопераційної рани проводилося за допомогою сертифікованої атравматичної голки з монофіламентною поліамідною ниткою 4/0.

З метою запобігання інфекційним ускладненням у задню шийну ділянку підшкірно вводили розчин бензилпеніциліну в дозі 1 млн од. на 1 кг маси тіла. З метою протизапальної і протинабрякової терапії внутрішньом'язово вводили розчин дексаметазону в дозі 6 мг/кг маси тіла. Після хірургічного втручання дослідні тварини утримувались у стандартних умовах, отримували однакове харчування згідно з нормами віварію.

Використовувався режим електростимуляції зі змінною частотою імпульсів за циклом: половина періоду T — генерація імпульсів, половина періоду T — відсутність імпульсу в діапазоні, T — від 0,5 до 15 с, мінімальна частота — 2 Гц, максимальна частота — 120 Гц, і з фіксованою частотою 20 і 80 Гц. Амплітуда імпульсів у всіх режимах при опорі навантаження 10 кОм була від 8 до 20 В. Сеанси електростимуляції тривалистю 5 хв на день проводили кожного дня.

Електронеуроміографію (ЕНМГ) виконували у тварин усіх експериментальних груп через 12 тижнів після операції. Після наркотизації тварин шляхом внутрішньом'язової ін'єкції розчинів кетаміну гідрохлориду 10% (50 мг/кг), ксилазину гідрохлориду 2% (5 мг/кг) та атропіну сульфату (0,05 мг/кг) і фіксації на операційному столі виконували доступ до сідничного нерва в кроля. Уздовж хвоста фіксували електрод заземлення (металізована стрічка, змочена 0,9% розчином натрію хлориду, шириною 20 мм, довжиною 100 мм), за допомогою мікрохірургічної методики виділяли СН від місця виходу з малого таза до розподілу його на гілки на правій (експериментальній) і лівій (інтактній) задніх кінцівках. Для проведення ЕНМГ використовували платиновий гачкоподібний біполярний електрод (діаметр монополяра — 0,22 мм, відстань між монополярними — 5,5 мм). Стимулюючий струм генерували цифровим електронеуроміографом «Нейро-МВП-Мікро» (ТОВ «Нейрософт»), подавали

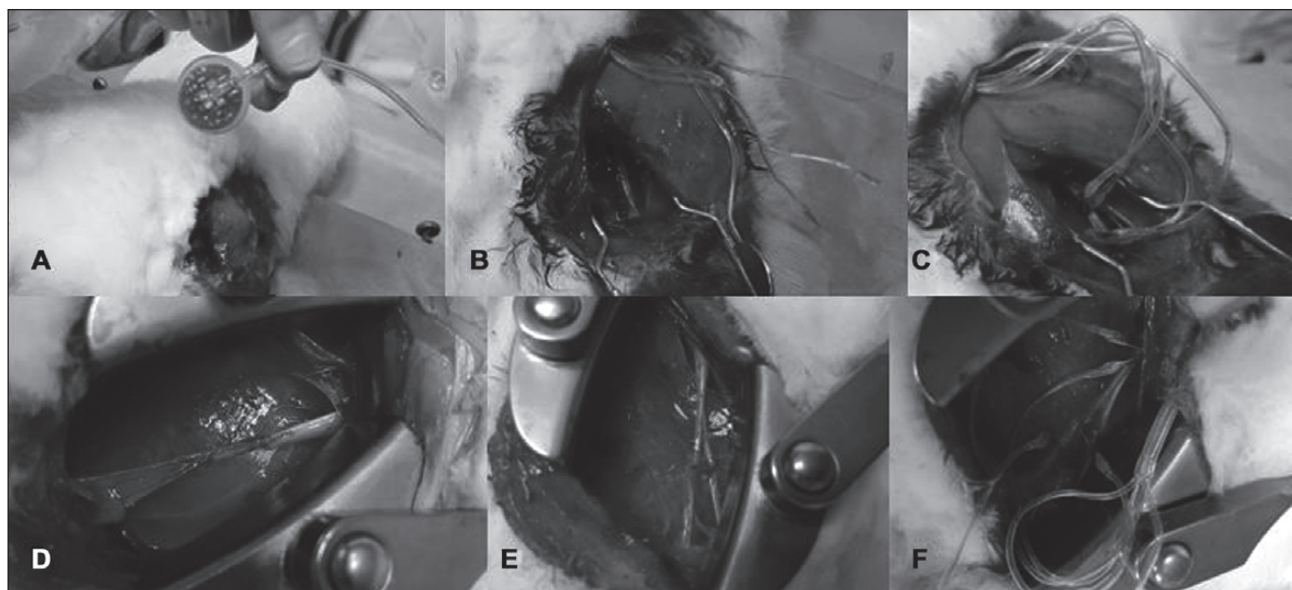


Рисунок 1: А — антена ЕС перед імплантацією; В — антена ЕС імплантована; С — антена ЕС імплантована, електроди підшиті до епіневрії СН; D — автопластика СН; Е — моделювання невротизації (перехресний шов велико- і малогомілкового нервів); F — етап моделювання невротизації, імплантатація антени ЕС і підшивання електродів до епіневрії СН

в імпульсному режимі (тривалість імпульсу — 5 мс) із частотою 0,2 Гц (1 імпульс на 5 с) і кроком збільшення сили струму в 1 мА. Інтенсивність стимуляції підбиралася індивідуально, виходячи з того рівня, при якому досягали максимальної амплітуди М-відповіді (Амв), і становила в середньому $2,5 \pm 0,5$ мА ($3,0 \pm 0,5$ мВ). Реєстрацію збудження проводили вказаним електро-нейроміографом за допомогою концентричного голкового електрода (довжина — 25 мм, діаметр — 0,3 мм, площа відведення — $0,015 \text{ мм}^2$) у руховій точці литкового м'яза. Відстань між стимулюючим і реєструючим електродами становила близько 80 мм. Після проведення дослідження тварину у стані наркотичного сну виводили з експерименту шляхом ін'єкції летальної дози препаратів для наркозу.

Аналіз функції нервово-м'язового апарату лабораторних тварин здійснювали на підставі амплітуди М-відповіді — показник амплітуди потенціалу дії максимального скорочення м'яза на пряму стимуляцію нерва, який іннервує цей м'яз (у мкВ), і латентного періоду М-відповіді (ЛПмв) — період від моменту стимуляції нерва до моменту реєстрації потенціалу дії м'яза (у мс). Швидкість проведення імпульсу є невірогідною при такій малій відстані між стимулюючим і реєструючим електродами в експериментальних тварин (близько 8 см), тому для порівняння використовували вищенаведені показники. Фіксували показники амплітуди максимальної М-відповіді, отримані в більшості випадків при силі стимулюючого струму 3 мА.

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного пакета Statistica 10.0 на персональному комп'ютері. Усереднені величини подавали у вигляді ($M \pm m$), де M — середнє значення величини, m — стандартна похибка середнього значення величини. Вірогідність різниці між групами роз-

раховували за U-тестом Манна — Уїтні (Mann-Whitney U-test). У всіх випадках припущення щодо статистичної значущості отриманого результату вважали вірним, якщо ймовірність нульової гіпотези була меншою, ніж 0,01 ($p < 0,01$).

Результати та обговорення

Регенерація ПН після травми ніколи не буває повною, і ступінь дефіциту в даній роботі виражали у відносних величинах: умовною нормою вважали ЕНМГ-показники контралатеральної кінцівки (рис. 2).

У групі 1 (група тварин, яким проводили встановлення антени ЕСС, але не стимулювали), яка була контрольною, Амв дорівнювала $3,87 \pm 1,03$ мВ і становила 22,95 % від норми. ЛПмв дорівнював $2,40 \pm 0,43$ мс і був у 1,53 раза більшим від норми. У групі 2, де тваринам після перетинання і негайного шва сидничного нерва в середній третині стегна імплантувалася антена ЕСС і стимуляцію починали на другий день після операції, спостерігали подібну динаміку процесу, проте з кращими показниками. Амв дорівнювала $4,83 \pm 0,56$ мВ і становила 26,8 % від норми. ЛПмв дорівнював $1,71 \pm 0,18$ мс і був у 1,17 раза більшим від норми. Різниця показників виявилася статистично вірогідною на користь групи 2 (для Амв $p = 0,0003$, для ЛПмв $p = 0,002$) (рис. 2). Тобто безпосередня електростимуляція ПН приводить до поліпшення амплітуди М-відповіді, що опосередковано свідчить про більшу кількість аксонів, які досягли м'яза впродовж 8 тижнів.

У групі 3, де виконували шов нерва з імплантацією антени ЕСС за тих же умов, що й у групі 2, але стимуляцію починали з появою перших ознак регенерації, показники були дещо нижчі, ніж у групі 2. Амв дорівнювала $3,29 \pm 0,42$ мВ і становила 20,52 % від норми.

ЛПмв дорівнював $2,26 \pm 0,31$ мс і був у 2,03 раза більшим від норми (рис 2). При порівнянні показників Амв і ЛПмв групи 2 і групи 3 різниця була статистично вірогідною ($p = 0,0056$ і $p = 0,0032$ відповідно).

При порівнянні груп 1 і 3 кращі показники як для Амв, так і для ЛПмв отримані в групі 3. Різниця була статистично вірогідною ($p = 0,002$ для Амв і $p = 0,007$ для ЛПмв).

У групі 4, де виконували автопластику сідничного нерва й імплантували антену ЕСС, а електростимуляцію починали при появі перших ознак регенерації ПН, Амв дорівнювала $1,49 \pm 0,34$ мВ і становила 8,45 % від норми. ЛПмв дорівнював $2,5 \pm 0,64$ мс і був у 2,1 раза вище від норми.

При порівнянні Амв у групі 1 і групі 4 різниця виявилася статистично вірогідною на користь групи 1 ($p = 0,0002$), однак різниця ЛПмв виявилася статистично невірогідною ($p = 0,056$).

Це дозволяє зробити припущення, що електростимуляція ПН підвищує швидкість росту аксонів та опосередковано покращує мієлінізацію нервових волокон за умови меншого впливу на абсолютну кількість аксонів, що проростають у напрямку м'яза.

У групі 5, де моделювалася операція невротизації з імплантацією антени ЕСС і початком електростимуляції при появі перших ознак регенерації, отримані ще нижчі показники відновлення. Амв дорівнювала $1,20 \pm 0,15$ мВ і становила 7,3 % від норми. ЛПмв дорівнював $2,76 \pm 0,48$ мс і був у 2,31 раза вище від норми.

При порівнянні показників у групі 1 і групі 5 вищі показники виявилися у групі 1, і різниця була статистично вірогідною ($p = 0,0083$ для Амв і $p = 0,0001$ для ЛПмв).

Аналогічні дані отримані при порівнянні групи 2 і групи 5, статистично значуща різниця була на користь групи 2 ($p = 0,0034$ для Амв і $p = 0,0005$ для ЛПмв). У групі 5 процес регенерації ускладнюється через збільшення ролі процесів нейропластичності на рівні центральної нервової системи, які не були предметом вивчення в даному дослідженні.

При порівнянні групи 3 і групи 5 статистично значуща різниця в показниках була на користь групи 3 ($p = 0,0043$ для Амв і $p = 0,0006$ для ЛПмв).

Проте при порівнянні групи 4 і групи 5 при кращих показниках у групі 4 різниця між ними виявилася статистично невірогідною ($p = 0,035$ для Амв і $p = 0,04$ для ЛПмв).

Статистично вірогідна різниця спостерігалася при порівнянні групи 2 і групи 4 на користь групи 2 ($p = 0,004$ для Амв і $p = 0,0083$ для ЛПмв). Такі результати дають можливість зробити припущення, що за умов автопластики початок стимуляції не дає значущого ефекту в періоді, коли «авангардні» нервові волокна, які формують конус росту, вже досягли м'яза.

При порівнянні групи 3 і групи 4 статистично вірогідна різниця отримана на користь показників групи 3 ($p = 0,0004$ для Амв і $p = 0,006$ для ЛПмв).

Отже, у групі 2, у якій електростимуляцію починали на наступний день після операції, показники

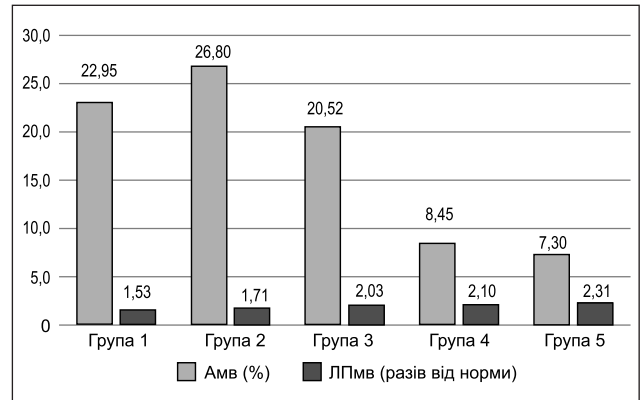


Рисунок 2. Амплітуда М-відповіді, латентний період М-відповіді в групах тварин через 12 тижнів після початку експерименту

функціонального відновлення нервово-м'язового апарату були кращими, ніж за її відсутності, а також за умов початку стимуляції в періоді, коли спостерігали початкові ознаки регенерації. Тому можна зробити припущення, що інвазивна електростимуляція периферичного нерва, розпочата в гострому періоді після травми, позитивно впливає на регенерацію ПН, а також на результати функціонального відновлення нервово-м'язового апарату. Про позитивний вплив ЕС на функціональний стан м'язів опосередковано свідчить більша амплітуда М-відповіді в групі, де стимуляцію починали швидше. Більша амплітуда М-відповіді протягом часу спостереження говорить про більшу кількість аксонів, які досягли м'яза впродовж 8 тижнів. Беручи до уваги, що конус росту регенеруючого нерва містить певну кількість аксонів, які проростають до органа-ефектора, в даному випадку м'яза, першими, при відносно незмінній латентції потенціалу дії можна припустити, що безпосередня електростимуляція ПН приводить до збільшення швидкості проростання аксонів при їх відносно незмінній кількості. Відсутність вірогідної різниці латентції потенціалу дії в групах, де виконувалася автопластика і шов, при однакових умовах стимуляції свідчить про позитивний вплив стимуляції на мієлінізацію нервових волокон.

Краща М-відповідь опосередковано свідчить про задовільний функціональний стан м'яза, що в умовах денервації дозволяє зберегти його потенціал для відновлення, запобігти атрофії.

Висновки

Підсумовуючи все вищенаведене, опосередковано, за даними електрофізіологічного дослідження, можна зробити такі висновки:

1) вплив інвазивної електростимуляції на регенерацію нервово-м'язового апарату є позитивним і супроводжується кращим ефектом, якщо вона проводиться в ранні терміни після травми;

2) інвазивна електростимуляція периферичного нерва є процедурою, яка дозволяє прискорити ріст нервових волокон, покращити їх мієлінізацію і запобігти втраті функціональної спроможності денервованого м'яза.

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

Внесок авторів. *Петрів Т.І.* — концепція і дизайн дослідження, моделювання травми ПН, інтерпретація отриманих результатів, написання тексту та редагування; *Рафт Мохаммад Дауд Альмхайрат* — моделювання травми ПН, виконання ЕНМГ, інтерпретація отриманих результатів, написання тексту та редагування; *Татарчук М.М.* — виконання ЕНМГ; *Лузан Б.М.* — концепція і дизайн дослідження, інтерпретація отриманих результатів; *Цимбалюк Ю.В.* — концепція і дизайн дослідження; *Цимбалюк В.І.* — концепція і дизайн дослідження, інтерпретація отриманих результатів.

Список літератури

1. Цимбалюк В.І., Чеботарьова Л.Л., Дубина Г.І. Електрофізіологічна діагностика закритого травматичного ураження плечового сплетення, поєданого з черепно-мозковою травмою. *Український нейрохірургічний журнал*. 2004. № 4. С. 65-68.
2. Strafun S.S., Shypunov V.H., Laksha A.M., Borzykh N.O., Tsymbaliuk Ya.V., Sydorova N.M. Assessment of subfascial pressure changes in injured with polystructural gunshot wounds to the lower extremity. *World of Medicine and Biology*. 2022. № 3(81). P. 188-192. doi: 10.26724/2079-8334-2022-3-81-188-192.
3. Tsymbaliuk V.I., Kuchyn Yu.L., Lurin I.A., Strafun S.S., Graboviy O.M., Gumenyuk K.V., Tsymbaliuk Ia.V. Study of gunshot injuries features of peripheral nerves by modern weapons in the experiment. *World of Medicine and Biology*. 2022. № 3(81). P. 242-247. doi: 10.26724/2079-8334-2022-3-81-242-247.
4. Wang M.L., Rivlin M., Graham J.G., Beredjiklian P.K. Peripheral nerve injury, scarring, and recovery. *Connective Tissue Research*. 2019. № 60(1). P. 3-9. doi: 10.1080/03008207.2018.1489381.
5. Gordon T. Peripheral Nerve Regeneration and Muscle Reinnervation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. № 21(22). P. 8652. doi: 10.3390/ijms21228652.
6. Nocera G., Jacob C. Mechanisms of Schwann cell plasticity involved in peripheral nerve repair after injury. *Cell Molecular Life Science*. 2020. № 77(20). P. 3977-3989. doi: 10.1007/s00018-020-03516-9.
7. Robinson L.R. Predicting Recovery from Peripheral Nerve Trauma. *Physical Medicine Rehabilitation Clinics of North America*. 2018. № 29(4). P. 721-733. doi: 10.1016/j.pmr.2018.06.007.
8. Senger J.L.B., Verge V.M.K., Macandili H.S.J., Olson J.L., Chan K.M., Webber C.A. Electrical stimulation as a conditioning strategy for promoting and accelerating peripheral nerve regeneration. *Experimental Neurology*. 2018. № 302. P. 75-84. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.12.013.
9. Senger J.B., Rabey K.N., Acton L., Lin Y.S., Lingrell S., Chan K.M., Webber C.A. Recovering the regenerative potential in chronically injured nerves by using conditioning electrical stimulation. *Journal of Neurosurgery*. 2021. P. 1-13. doi: 10.3171/2021.4.JNS21398. Epub ahead of print. PMID: 34653977.
10. Gordon T. Electrical Stimulation to Enhance Axon Regeneration After Peripheral Nerve Injuries in Animal Models and Humans. *Neurotherapeutics*. 2016. № 13(2). P. 295-310. doi: 10.1007/s13311-015-0415-1.
11. Ransom S.C., Shahrestani S., Lien B.V. et al. Translational Approaches to Electrical Stimulation for Peripheral Nerve Regeneration. *Neurorehabilitation Neural Repair*. 2020. № 34(11). P. 979-985. doi: 10.1177/1545968320962508.
12. Quan X., Huang L., Yang Y. et al. Potential Mechanism of Neurite Outgrowth Enhanced by Electrical Stimulation: Involvement of MicroRNA-363-5p Targeting DCLK1 Expression in Rat. *Neurochemistry Research*. 2017. № 42(2). P. 513-525. doi: 10.1007/s11064-016-2100-0.
13. Schmitz H.C., Beer G.M. The toe-spreading reflex of the rabbit revisited-functional evaluation of complete peroneal nerve lesions. *Laboratory Animals*. 2001. № 35(4). P. 340-345. doi: 10.1258/0023677011911930.

Отримано/Received 30.03.2023

Рецензовано/Revised 17.04.2023

Прийнято до друку/Accepted 20.04.2023

Information about authors

Taras Petriv, PhD, restorative neurosurgery department, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-9160-8908>

Raft Mohammad Daoud Almhairat, Department of neurosurgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

M.M. Tatarchuk, restorative neurosurgery department, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

B.M. Luzan, Department of neurosurgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

J.V. Tsymbaliuk, restorative neurosurgery department, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

V.I. Tsymbaliuk, Department of neurosurgery, Bogomolets National Medical University, National Academy of Medical Science of Ukraine, Kyiv, Ukraine

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

Authors' contribution. T.I. Petriv — research concept and design, modeling the peripheral nerve injury, interpretation of the obtained results, writing and editing the text; Raft Mohammad Daoud Almhairat — modeling the peripheral nerve injury, electroneuromyography, interpretation of the obtained results, writing and editing the text; M.M. Tatarchuk — electroneuromyography; B.M. Luzan — research concept and design, interpretation of the obtained results; J.V. Tsymbaliuk — research concept and design; V.I. Tsymbaliuk — research concept and design, interpretation of the obtained results.

T.I. Petriv¹, Raft Mohammad Daoud Almhairat², M.M. Tatarchuk¹, B.M. Luzan², J.V. Tsymbaliuk¹, V.I. Tsymbaliuk^{2, 3}

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

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Long-term invasive electrical stimulation of peripheral nerve in the functional recovery of neuromuscular complex in experiment

Abstract. Background. Limb damage dominates in the structure of combat trauma, making up to 75 % in modern wars and the number of wounded with peripheral nerve injuries of the limbs

can be up to 25 %. The degree of disability of patients is 65–70 %, which makes the problem of restoring peripheral nerves extremely actual. The purpose of the study was to determine the effect of

long-term invasive electrical stimulation on the functional restoration of the neuromuscular complex in experiment. **Materials and methods.** The study was performed on 29 white outbred rabbits (2500 ± 250 g, 5–6 months) according to all norms of bioethics. Animals were divided into the following experimental groups: group 1 ($n = 8$, controls) — epineural suture of the sciatic nerve and implantation of a non-working antenna of the electrical stimulation device; group 2 ($n = 7$): similar operation of epineural suture of the sciatic nerve with implantation of the electric stimulator antenna and stimulation on beginning at the 2nd day after the operation; group 3 ($n = 7$): a similar operation of the sciatic nerve epineural suture with implantation of an electric stimulator antenna and the start of stimulation after 2 weeks, when the initial signs of nerve regeneration were observed; group 4 ($n = 7$): autografting of the sciatic nerve and implantation of an electrical stimulator and the beginning of stimulation at a time point that will coincide with the signs of nerve regeneration. **Results.** Therefore, in group 2, where electrical stimulation was started the day after the operation, the indicators of functional recovery of the neuromuscular complex were better than in its absence, as well as under the conditions of starting the stimulation in the period when the initial signs of regeneration were observed. Therefore, it can be assumed that the invasive electrical stimulation of the peripheral nerve, started in the acute period after the injury, has a positive effect on the regeneration of the peripheral nerves, as well as on the results of the functional restoration of the neuromuscular complex. The positive effect of electrical stimulation on the

functional state of muscles is indirectly evidenced by the larger amplitude of the compound muscle action potential (CMAP) in the group where the stimulation was started faster. A larger amplitude of the CMAP during the observation indicates a greater number of axons that reached the muscle during 8 weeks. Given that the growth cone of the regenerating nerve contains a certain number of axons that first grow to the effector organ, in this case the muscle, with a relatively unchanged action potential latency, it can be assumed that direct electrical stimulation of the peripheral nerve leads to an increase speed of axons sprouting, with their relatively unchanged number. The absence of a significant difference in the action potential latency in the groups where autografting and suture were performed under the same conditions of stimulation indicates a positive effect of stimulation on the myelination of nerve fibers. A better CMAP indirectly indicates a satisfactory functional state of the muscle, which in conditions of denervation allows to preserve its potential for recovery and prevent atrophy. **Conclusions.** Summarizing all of the above, according to the data of electrophysiological research, we can indirectly conclude that: 1) the impact of invasive electrical stimulation on the regeneration of the neuromuscular complex is positive, and is accompanied by a better effect if it is performed early after the injury; 2) invasive electrical stimulation of the peripheral nerve is a procedure that allows to accelerate the growth of nerve fibers, improve their myelination and prevent the loss of functional capacity of the denervated muscle.

Keywords: peripheral nerve injury; invasive electrical stimulation; electroneuromyography; experiment

УДК 618.4-089.5-031.83

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.4.2023.1009>Жежер А.О.¹, Жежер Н.П.²¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Київський міський пологовий будинок № 6, м. Київ, Україна

Застосування наркотичного анагетика фентанілу з метою корекції порушень вегетативного регулювання пологів

Резюме. Актуальність. Проблема ефективного проведення пролонгованої (продовженої) епідуральної анагезії (ПЕА) при слабкості родової діяльності, що дозволяє мінімально втручатися у процес пологової діяльності та при цьому забезпечує адекватне знеболювання, залишається не вирішеною. Проведено дослідження з метою підвищення ефективності застосування ПЕА при знеболюванні I періоду пологів у жінок зі слабкістю пологової діяльності. **Мета роботи:** підвищити ефективність проведення ПЕА при слабкості пологової діяльності під час пологів через природні пологові шляхи. **Матеріали та методи.** Було проведено анагезію 60 породіллям з діагнозом: I період пологів, слабкість пологової діяльності. Їх було розподілено на дві групи — основну та контрольну. Статус щодо ASA в обох групах I–II. В обох групах пункція епідурального простору на рівні L1–L2. Вводили тест-дозу Sol. Lidocaine 2% 4 мл. Через 5 хвилин після тест-дозу встановлювали епідуральний катетер. Далі: в основній групі в епідуральний простір вводився Sol. Phentanyl 1 мл + Sol. NaCl 0,9% 6 мл; у контрольній групі — Sol. Pivacaine 0,125% 6–8 мл. Ефективність оцінювалася за ВАШ, гемодинамічними змінами та результатом пологів (консервативні або оперативні). Стан плода оцінювався за даними кардіотокографії. Статистична обробка матеріалу проводилася за допомогою Excel. **Результати.** Застосування фентанілу у 69 % випадків дозволило закінчити пологи консервативно, стан плода та новонародженого було визнано задовільним. У контрольній групі 72 % пологів закінчилися кесаревим розтином. Показаннями до операції були слабкість пологової діяльності та дистрес плода. **Висновки.** Застосування наркотичного анагетика фентанілу для проведення ПЕА у жінок зі слабкістю пологової діяльності ефективно знеболює та підвищує ймовірність консервативних пологів. Причому це безпечно для матері, плода та новонародженого.

Ключові слова: пролонгована епідуральна анагезія; слабкість пологової діяльності; анагезія пологів

Вступ

Від початку розвитку акушерської анестезіології продовжуються пошуки найбільш оптимального способу анагезії пологів. Вже давно доведено, що пологи без болю — це реально. На сучасному етапі лікарі-анестезіологи можуть запропонувати два способи лікування пологового болю. Перший ґрунтується на парентеральному введенні анагетиків як наркотичного, так і не-наркотичного ряду. Другий — це застосування регіонар-

них методів анагезії. Широко використовуються продовжена епідуральна анагезія (ПЕА) та комбінована спінально-епідуральна анагезія (КСЕА). Також застосовують спінальну та продовжену епідуральну анагезію з проколом dura mater [1, 3, 5]. Одним з ускладнень проведення ПЕА під час пологів є слабкість пологової діяльності. З іншого боку, все частіше породіллі вимагають проведення адекватної анагезії методом ПЕА. Проблема ефективного проведення ПЕА при слабкості

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrológičeskij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Жежер Андрій Олександрович, кандидат медичних наук, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: zhezher_s@hotmail.com; тел. +380 (50) 380-31-79

For correspondence: Andrii Zhezher, Assistant Professor, Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: zhezher_s@hotmail.com; tel. +380503803179

Full list of authors information is available at the end of the article.

родової діяльності, що дозволяє мінімально втручатися у процес пологової діяльності та при цьому забезпечує адекватну аналгезію, залишається не вирішеною.

Мета роботи: підвищити ефективність проведення ПЕА при слабкості пологової діяльності під час пологів через природні пологові шляхи.

Матеріали та методи

Дослідження було проведено на базі Київського обласного перинатального центру та Київського муніципального пологового будинку № 6. Нами було виконано аналгезію 60 породіллям з діагнозом: I період пологів, слабкість пологової діяльності. Їх було розподілено на дві групи — основну та контрольну. Статус щодо ASA в обох групах I–II. Стан плода за даними кардіотокографії (КТГ) 7–8 балів.

I група (основна) — 35 жінок. До групи ввійшли породіллі у терміні вагітності 35–41 тиждень, з масою тіла 68–120 кг, зростом 160–178 см, віком 18–35 років. Аналгезія проводилася за такою методикою: рівень пункції епідурального простору L1–L2, тест-доза Sol. Lidocaini 2% 4 мл, через 15 хвилин після тест-дозы в епідуральний катетер вводився Sol. Phentanyli 1 мл + фізіологічний розчин 6 мл. Через 1–1,5 години вводився повторно розчин Sol. Phentanyli 1 мл + фізіологічний розчин 6 мл. Надалі проводилася аналгезія на вимогу з використанням Sol. Bupivacaini 0,125–0,25% 6–8 мл.

II група (контрольна) — 25 жінок. До групи ввійшли породіллі у терміні 37–42 тижні, з масою тіла 72–118 кг, зростом 166–178 см, віком 16–37 років. Аналгезія проводилася за такою методикою: рівень пункції епідурального простору L1–L2, тест-доза Sol. Lidocaini 2% 4 мл, через 15 хвилин після тест-дозы в епідуральний катетер на вимогу вводився Sol. Bupivacaini 0,125–0,25% 6–8 мл.

Ефективність оцінювалася за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), гемодинамічними змінами та результатом пологів (консервативні або оперативні). Стан плода оцінювався за даними КТГ. Статистична обробка матеріалу проводилася за допомогою Excel.

Результати та обговорення

Всі породіллі були зіставні за терміном вагітності, фізичним статусом та віком. В обох групах аналгетичний ефект був 1–2 бали за ВАШ. Гемодинамічні зміни в обох групах були в межах $\pm 10\%$ від початкового рівня. За впливом на пологову діяльність відзначені суттєві відмінності (рис. 1, 2).

В основній групі у 24 (69 %) породіль на фоні посилення пологової діяльності окситоцином сталися фізіологічні пологи. Привертає увагу те, що в анамнезі у 18 (75 %) з 24 були симптоми патологічного прелімінарного періоду, за зарубіжними джерелами — пролонгована латентна фаза (prolonged latent phase) [4, 6, 7]. За даними літератури, патологічний прелімінарний період передуює слабкості пологової діяльності та викликає порушення функції центральних відділів вегетативної нервової системи (ВНС) і центральної нервової системи (ЦНС) [2, 4, 6, 7]. Таким чином, застосування наркотичного

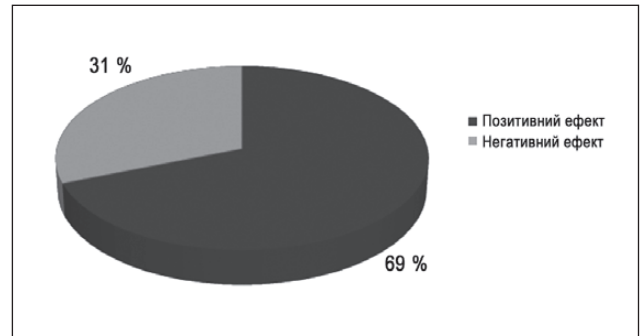


Рисунок 1. Ефективність проведення ПЕА в основній групі

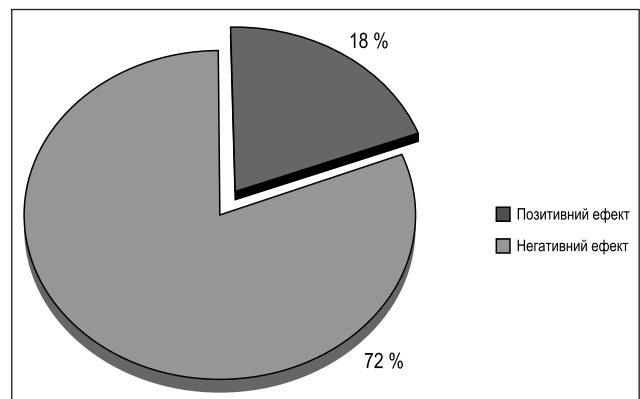


Рисунок 2. Ефективність проведення ПЕА у контрольній групі

аналгетика для проведення ПЕА з метою нормалізації функції ВНС було патогенетично виправдане. При цьому за даними КТГ стан плода оцінювався на 7–8 балів. 11 (31 %) породіль були розроджені оперативним шляхом. Показаннями до операції були слабкість пологової діяльності, що не піддається медикаментозній корекції, та дистрес плода.

У контрольній групі відзначалася протилежна картина. 18 (72 %) породіль були прооперовані в екстреному порядку з приводу слабкості родової діяльності та дистресу плода, і лише 7 (18 %) жінок народили самостійно.

Таким чином, аналіз результатів показав, що введення наркотичного аналгетика фентанілу в епідуральний простір при проведенні аналгезії у породіль зі слабкістю пологової діяльності приводить до поліпшення прогнозу закінчення пологів.

Висновки

1. За необхідності аналгезії I періоду пологів можливе проведення знеболювання продовженою епідуральною аналгезією.
2. Для підвищення позитивного прогнозу консервативних пологів при слабкості пологової діяльності ефективним є використання наркотичного аналгетика фентанілу в епідуральний простір.
3. Введення наркотичного аналгетика фентанілу в епідуральний простір дозволяє ефективніше проводити посилення пологів при слабкості пологової діяльності.

4. Введення наркотичного анагетика фентанілу в епідуральний простір безпечно як для матері, так і для плода та новонародженого.

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

Етика дослідження. Перед початком дослідження було отримано необхідний етичний дозвіл від місцевого комітету з етики Київського міського пологового будинку № 6. За потреби від кожного пацієнта була отримана письмова інформована згода. Дослідження проводилося відповідно до Гельсінської декларації.

Фінансування. Для виконання дослідження не були залучені кошти сторонніх організацій та осіб.

Внесок авторів. Жежер А.О. — збір матеріалу, статистична обробка, написання статті; Жежер Н.П. — збір матеріалу.

Список літератури

1. Вдовиченко Ю.П., Шлапак И.П., Ващук Ф.С., Жежер А.А. Применение эпидуральной анальгезии в родах. Методические рекомендации. Київ. 2011. 17 с.

2. Жежер А.А. Оптимальная комбинация препаратов для лечебного наркоза в акушерстве. Морфология и хирургия: сб. науч. работ. Новосибирск, 2000. Т. 151. С. 81-83.

3. Жежер А.А. Теория механизма действия продленной эпидуральной и сакральной анестезии при лечении рожениц с дискоординацией родовой деятельности. Мат-лы III Всероссийской междисциплинарной науч.-практ. конф. Петрозаводск: ИнтелТек, 2005. С. 239-241.

4. Захарова В.Ю. Современные представления о патологическом прелиминарном периоде. Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. 2010. Т. XVII. № 4. С. 60-63.

5. Лоскутов О.А., Жежер А.О., Суліменко Є.М. Місце епідуральної аналгезії з проколом твердої мозкової оболонки як сучасного методу знеболювання пологів. Медицина невідкладних станів. 2021. Т. 17. № 2. С. 127-130.

6. Савицкий А.Г. Патологический прелиминарный период. Журнал акушерства и женских болезней. 2003. Т. 11. Вып. 2. С. 139-144.

7. Friedman E.A. Labor: clinical evaluation and management. Appleton-century-Crofts, 1977. 450 p.

Отримано/Received 19.04.2023

Рецензовано/Revised 02.05.2023

Прийнято до друку/Accepted 11.05.2023

Information about authors

Andriy O. Zhezher, Assistant Professor, Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: zhezher_s@hotmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-3935-3853>

Nadia P. Zhezher, Physician, Department of Anesthesiology, Kyiv City Maternity Hospital 6, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0009-4452-2787>

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

Information about funding. No funding.

Authors contributions. A.O. Zhezher — collection of material, statistical processing of material, writing an article; N.P. Zhezher — collection of material.

A.O. Zhezher¹, N.P. Zhezher²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Maternity Hospital 6, Kyiv, Ukraine

Use of the narcotic analgesic fentanyl to correct violations of the autonomic regulation of childbirth

Abstract. Background. The problem of effective prolonged epidural analgesia (PEA) in case of hypotonic labor, which allows minimal intervention in the process of labor activity while providing adequate analgesia, remains unresolved. A study was conducted to increase the effectiveness of PEA use during the first state of childbirth in women with hypotonic labor. The purpose: to increase the effectiveness of prolonged epidural analgesia in case of hypotonic labor during vaginal childbirth. **Materials and methods.** We performed analgesia to 60 women with a diagnosis of stage 1 hypotonic labor who were divided in 2 groups: the main one (n = 35) and the controls (n = 25). ASA status in both groups was I–II. In both groups, the epidural space was punctured at L1–L2. A test 4-ml dose of 2% lidocaine solution was administered and 5 minutes after, the epidural catheter was inserted. Then, in the main group, 1 ml of fentanyl solution and 6 ml of 0.9% NaCl were injected into the epidural space; in the

control group, 6–8 ml of 0.125% bupivacaine solution. The effectiveness was evaluated according to the visual analogue scale, hemodynamic changes and the outcome of childbirth (conservative or operative). The condition of the fetus was assessed according to cardiotocography data. Statistical processing of the material was carried out using Excel. **Results.** The use of fentanyl in 69 % of cases allowed finishing the birth conservatively, the condition of the fetus and newborn was considered satisfactory. In the control group, 72 % of births resulted in cesarean section. Indications for surgery were hypotonic labor and fetal distress. **Conclusions.** The use of the narcotic analgesic fentanyl for prolonged epidural analgesia in hypotonic labor effectively relieves pain and increases the likelihood of conservative childbirth. It is safe for mother, fetus and newborn.

Keywords: prolonged epidural analgesia; hypotonic labor; analgesia of childbirth

УДК 616.858.-008.6.001.57:612.826:612.67

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.4.2023.1010>

Лабунець І.Ф., Пантелеймонова Т.М., Утко Н.О., Кирик В.М., Савосько С.І., Літошенко З.Л.
Інститут генетичної та регенеративної медицини ДУ «Національний науковий центр «Інститут
кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України»,
м. Київ, Україна

Зміни числа макрофагів, Т-лімфоцитів, активності антиоксидантних ферментів у головному мозку, поведінки і структури нейронів центральної нервової системи у дорослих і старіючих мишей різних ліній із МФТП-індукованою моделлю паркінсонізму

Резюме. Актуальність. Для розвитку морфофункціональних порушень нервової системи при хворобі Паркінсона (ХП) мають значення продукти окисного стресу і клітин імунної системи (Т-лімфоцити, макрофаги). Показано також зв'язок ХП із віком та функціонуванням генів головного комплексу гістосумісності. **Мета:** оцінити зміни вмісту в головному мозку Т-лімфоцитів, макрофагів, малонового діальдегіду (МДА), активності антиоксидантних ферментів, структури нейронів головного та спинного мозку, а також поведінки дорослих і старіючих мишей із різним гаплотипом за системою H-2 з токсичною моделлю паркінсонізму. **Матеріали та методи.** Дорослим і старіючим мишам-самцям лінії FVB/N (генотип H-2^d) і 129/Sv (генотип H-2^b) вводили нейротоксин 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин (МФТП) у дозі 30 мг/кг 1 раз. У головному мозку оцінювали вміст CD3⁺, CD3⁺CD11b⁺ і CD3⁺CD11b⁺ клітин, МДА та активність антиоксидантних ферментів; досліджували структуру нейронів чорної субстанції головного мозку, поперекового відділу спинного мозку та поведінку в тестах «відкрите поле», на ригідність і у ротарод-тесті (rotarod test). **Результати.** У дорослих мишей обох ліній під впливом МФТП порушується моторна і немоторна (орієнтовно-дослідницька, емоційна) активність; при цьому лінійні відмінності змін поведінки виявляються у їх напрямку та вираженості. У старіючих дослідних мишей лінії FVB/N переважають моторні порушення поведінки, які у мишей лінії 129/Sv поєднуються з немоторними змінами. Порушення структури нейронів чорної субстанції після введення МФТП більш виражене у мишей лінії FVB/N, а нейронів поперекового відділу спинного мозку — у мишей лінії 129/Sv. У старіючих дослідних мишей обох ліній відсоток ушкоджених нейронів у головному і спинному мозку суттєво менший, ніж у дорослих тварин. Після введення МФТП дорослим мишам спрямованість змін вмісту Т-лімфоцитів і макрофагів у головному мозку (підвищення або зниження) залежить від їх лінії. У старіючих дослідних мишей лінійна різноспрямованість змін зберігається для вмісту Т-лімфоцитів, тоді як вміст макрофагів зростає незалежно від лінії тварин. Під впливом МФТП вміст МДА зростає у головному мозку мишей усіх експериментальних груп; напрям змін активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонперокси-

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevroloģičeskij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Лабунець Ірина Федорівна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувачка лабораторії експериментального моделювання відділу клітинних та тканинних технологій, Інститут генетичної та регенеративної медицини ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», вул. Святослава Хороброго, 5, м. Київ, 03151, Україна; e-mail: irina_labunets@ukr.net

For correspondence: Irina Labunets, MD, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Experimental Modeling Laboratory, Cell and Tissue Technologies Department, Institute of Genetic and Regenerative Medicine, National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Svyatoslav Horobry st., 5, Kyiv, 03151, Ukraine; e-mail: irina_labunets@ukr.net

Full list of authors information is available at the end of the article.

дази та глутатіонредуктази (зменшення або зростання) залежить від лінії тварин та їх віку. **Висновки.** МФТП-індуковані зміни (напряжки, вираженість) вмісту в головному мозку Т-лімфоцитів, макрофагів, активності антиоксидантних ферментів, структури нейронів чорної субстанції і поперекового відділу спинного мозку, а також поведінкових реакцій значною мірою залежать від гаплотипу дорослих мишей за системою H-2. Існують вікові особливості впливу нейротоксину на зміни досліджуваних показників у мишей різних ліній; при цьому залежність змін більшості з них від H-2 гаплотипу зберігається.

Ключові слова: нейротоксин МФТП; паркінсонізм; вік; Т-лімфоцити, макрофаги і антиоксидантні ферменти головного мозку; нейрони чорної субстанції та спинного мозку; поведінкові реакції

Вступ

Хвороба Паркінсона (ХП) є однією з найбільш поширених хронічних прогресуючих нейродегенеративних патологій, при якій розвиваються моторні, сенсорні, емоційні, вегетативні та когнітивні порушення [1]. Хоча ХП зустрічається переважно в осіб похилого і старечого віку, типовий вік маніфестації первинного паркінсонізму — після 40 років, тобто в період активного способу життя. Відомі випадки виявлення ХП у віковий період від 30 до 40 років.

Доведено, що при цій патології поява характерних моторних порушень пов'язана з масовою загибеллю дофамінергічних нейронів компактної частини чорної субстанції головного мозку. Разом з тим є дані щодо змін структури нейронів спинного мозку та їх значення для розвитку моторних порушень при ХП. Зокрема, показано, що при цій патології дегенеративні структурні зміни в спінальних нейронах пов'язані з акумуляцією токсичних білків (альфа-синуклеїн), розвитком реактивного гліозу з вираженою активацією мікроглії, зниженням активності мітохондріального комплексу IV в нейронах і гліюцитах, порушенням шляхів метаболізму глюкози, підвищенням експресії та активності таких білків, як кальпаїн, каспаза-3, p53 [2–4].

У патогенезі ХП важливе значення мають фактори окисного стресу і клітин імунної системи [5, 6]. Встановлено, що вільні радикали та активні форми кисню ушкоджують дофамінергічні нейрони чорної субстанції головного мозку на тлі зниження активності антиоксидантних ферментів [6–8]. Крім того, змінити структуру та функціонування нейронів центральної нервової системи (ЦНС) можуть продукти активації мікроглії/макрофагів (прозапальні цитокіни IL-1 β , TNF- α та вільні радикали) [9]. Виявлено також ушкоджуючий вплив Т-лімфоцитів на нейрони головного мозку при ХП. Ці клітини інфільтрують головний мозок і синтезують TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , хемокіни, а також вивільняють активні форми кисню [9]. Разом з тим вікові особливості змін Т-лімфоцитів і макрофагів у головному мозку при ХП/паркінсонізмі залишаються недостатньо вивченими.

Становить інтерес дослідження у віковому аспекті значення генетичних факторів для розвитку ХП. Виявлено зв'язок поліморфізму специфічних генів, а також тих, які асоційовані з антиоксидантним захистом, антиапоптотичним ефектом, мітохондріальною дисфункцією із загибеллю нейронів у структурах ЦНС і підвищенням схильності до розвитку ХП [10]. Крім того, встановлено зв'язок між ризиком розвитку ХП і полі-

морфізмом генів головного комплексу гістосумісності (HLA), особливостями продукції деяких прозапальних цитокінів (TNF- α) і імуноглобулінів [11, 12].

Для вивчення механізмів розвитку нейродегенеративної патології за участі генетичних факторів використовують молодих або дорослих трансгенних і нокаутних тварин [13]. Крім того, перспективним модельним об'єктом у нейробіологічних дослідженнях можуть бути миші інбредних ліній, які відрізняються гаплотипом за системою H-2 (аналог системи HLA людини) [14]. Такі миші характеризуються певними відмінностями у нейрохімічних, імуноендокринних, метаболічних показниках, реакції на дію регуляторних, стресових та ушкоджуючих факторів, а також в ефективності моделювання патологій нервової системи [15–17]. Оскільки показано вплив токсинів на підвищення ризику розвитку ХП у людини, є важливим відтворення її токсичних моделей на мишах із різним гаплотипом за системою H-2 [18]. При цьому моделювання паркінсонізму на молодих/дорослих і старіючих мишах із різним гаплотипом H-2 дозволить оцінити значення віку у впливі генетичних факторів на розвиток патології.

Мета: оцінити зміни вмісту в головному мозку Т-лімфоцитів, макрофагів, малонового діальдегіду (МДА), активності антиоксидантних ферментів, структури нейронів головного та спинного мозку, а також поведінки дорослих і старіючих мишей із різним гаплотипом за системою H-2 з токсичною моделлю паркінсонізму.

Матеріали та методи

Тварини. Експерименти проводили на мишах-самцях лінії FVB/N (генотип H-2^a, n = 72) і 129/Sv (генотип H-2^b, n = 72) віком 6–7 міс. (дорослі) та 15–17 міс. (старіючі) із розплідника Інституту генетичної та регенеративної медицини ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України». Показано, що у таких мишей із різним гаплотипом за системою H-2 є певні відмінності у функціонуванні імунної та ендокринної систем, поведінкових реакціях, темпах і механізмах старіння, типах вік-асоційованої патології, а також у розвитку адаптивних реакцій на дію деяких ушкоджуючих факторів, зокрема токсинів [15, 19]. У нашій роботі миші лінії FVB/N і 129/Sv обох вікових груп, які відрізнялись гаплотипом за системою H-2, знаходилися у стандартних умовах віварію при фіксованому світловому режимі 12 : 12 і вільному доступі до їжі та води *ad libitum*.

Біологічний матеріал для дослідів отримували шляхом декапітації мишей у ранкові години доби під ефірним наркозом. Усі роботи виконували з дотриманням Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою» (Страсбург, 1986), а також за погодження з етичною комісією Інституту генетичної та регенеративної медицини.

Моделювання паркінсонізму. Для відтворення моделі паркінсонізму у мишей використовували нейротоксин 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин (МФТП), який після системного введення мишам ушкоджує дофамінергічні нейрони чорної субстанції середнього мозку та призводить до моторних порушень, які нагадують симптоми ХП у людини [18]. Відомо, що токсичний метаболіт МФТП (МФП+) структурно подібний до ендogenousного нейротоксину N-метилнорсалсоліну, який виявляється у чорній субстанції пацієнтів із ХП.

У нашому експерименті МФТП (Sigma, США) вводили дорослим і старіючим мишам обох ліній підшкірно (у ділянку шиї) одноразово у дозі 30 мг/кг. Нами встановлено, що використання такої схеми введення нейротоксину дає можливість відтворити у мишей різного віку пізню стадію розвитку паркінсонізму, при якій спостерігається значне ушкодження дофамінергічних нейронів чорної субстанції головного мозку [20]. Контрольні групи дорослих і старіючих мишей обох ліній отримували розчинник МФТП (0,9% розчин хлориду натрію). Оцінку показників в експериментальних групах тварин проводили через 18 діб після одноразового введення відповідно МФТП або його розчинника.

Імунофенотипування клітин головного мозку за CD3, CD11b (Mac-1) маркерами проводили за допомогою моноклональних антитіл до мембранних антигенів миші, кон'югованих з флюорохромами (*BD Bioscience*, США): CD3-фікоеритрин-кон'юговані антитіла (кат. № 555275), CD11b-флуоресцеїнізоціонат-кон'юговані антитіла (кат. № 557396). Робоча концентрація моноклональних антитіл була 0,5 мкг/мл. У пробірки об'ємом 5 мл вносили 1×10^6 клітин гомогенату головного мозку в 50 мкл буферу для забарвлення (фосфатний буфер, який містить 0,1% азид натрію та 1% сироватку ембріонів корів) і надалі додавали моноклональні антитіла у розведенні 1 : 50. Проводили інкубацію впродовж 20 хв при температурі 4 °C, після чого клітини відмивали у буфері *CellWash*, центрифугували при 200 g упродовж 5 хв з підтриманням температури 4 °C. Безпосередньо перед аналізом суспензію клітин пропускали через клітинні фільтри з діаметром пор 70 мкм. Вимірювання проводили на лазерному проточному цитофлюориметрі-сортері BD FACSAria (*Becton Dickinson*, США) за допомогою програми BD FACS Diva 6.1.

Фактори окисного стресу та антиоксидантного захисту головного мозку. Уміст малонового діальдегіду (МДА) визначали в гомогенатах головного мозку за методом Uchiyama [21], з незначними модифікаціями. Принцип методу полягає у визначенні інтенсивності

забарвлення, яке утворюється в ході реакції між МДА і тіобарбітуратною кислотою (ТБК), що відбувається у кислому середовищі при високій температурі. У результаті реакції утворюється триметиновий комплекс, який містить одну молекулу МДА і дві молекули ТБК і має характерний спектр поглинання з максимумом при довжині хвилі 535 нм. Уміст МДА вимірювали спектрофотометричним методом (спектрофотометр *μQuant*, *Bio-Tek*, США).

Активність антиоксидантних ферментів визначали у супернатантах гомогенатів головного мозку мишей спектрофотометричним методом (спектрофотометр *μQuant*, *Bio-Tek*, США) [20]. Для вимірювання активності супероксиддисмутази (СОД) використовували метод, заснований на здатності ферменту пригнічувати реакцію автоокиснення адреналіну (*Fluka*, Німеччина) в адренохром при pH 10,2. Активність СОД оцінювали в умовних одиницях із розрахунку на 1 мг білка за 1 хв. Активність каталази визначали з кінетики руйнування H_2O_2 (*Riedel-deHaën*, Німеччина) і наводили в мікромолях утилізованої H_2O_2 на 1 мг білка за 1 хвилину. Активність глутатіонпероксидази (ГП) і глутатіонредуктази (ГР) оцінювали за зменшенням NADPH (Sigma, США) у сполученій глутатіонредуктазній реакції з додаванням у реактивну суміш відповідних реагентів і виражали в наномолях окисненого NADPH на 1 мг білка за 1 хвилину. Уміст білка у головному мозку вимірювали за методом Лоурі.

Функціональний стан ЦНС визначали за показниками поведінки в тестах «відкрите поле», на ригідність, а також у ротарод-тесті (*rotarod test*) [20, 22]. Тест «відкрите поле» дозволяє оцінити у тварин: горизонтальну рухову активність (кількість перетнутих квадратів), орієнтовно-дослідницьку активність (кількість вертикальних стійок і заглядань у нірки — нірковий рефлекс), емоційну активність (кількість фекальних болюсів). Мишей усіх груп тестували впродовж 3 хв.

Ротарод-тест (тест із барабаном, що обертається) дає можливість досліджувати у мишей координацію, рівновагу та м'язовий тонус. Швидкість обертів змінювали в установці послідовно з 10 до 20 об/хв. Результати наводили у вигляді сумарного часу (секунда) утримання мишей на валу при 10 і 20 об/хв. Тривалість дослідження 10 хв.

Ригідність у мишей вивчали за довжиною тіла та кроку, а також за довжиною та шириною стопи (мм). Довжина кроку є одним із показників зміни ходи тварин, а її зменшення свідчить про порушення м'язової функції. Перед оцінкою ходи тварин їх стопи обробляли нетоксичними розчинами фарб різного кольору.

Морфологічні дослідження. Із головного мозку мишей виділяли середній мозок, а із спинного — поперековий відділ, які фіксували в 10%-му нейтральному формаліні [20, 23]. Після проведення зразків через спирти зростаючих концентрацій готували гістологічні зрізи компактною частини чорної субстанції та поперекового відділу спинного мозку товщиною 8–10 мкм, які надалі забарвлювали толудиновою синім за Ніслем. У 10 полях зору гістологічних препаратів підраховували

частку структурно ушкоджених нейронів (клітини з ознаками цитолізу, гідропічної дистрофії, каріолізу, каріопікнозу). Мікрофотографії досліджуваних ділянок головного і спинного мозку отримували на мікроскопі Olympus BX 51 (Японія). Морфометричний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Carl Zeiss software (AxioVision SE64 Rel.4.9.1).

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою критерію t Стюдента. Різницю між показниками вважали вірогідною при значенні $P < 0,05$. Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували програму Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США).

Результати

Поведінка у мишей різних ліній та віку після введення МФТП. Нами встановлено, що після введення МФТП локомоторна активність і м'язовий тонус підвищились у дорослих мишей лінії FVB/N, тоді як у мишей лінії 129/Sv локомоторна активність (число квадратів і довжина кроку) суттєво зменшились, а м'язовий тонус залишався без змін порівняно з групою контролю. Орієнтовно-дослідницька активність зменшилась у дорослих дослідних мишей обох ліній, проте у мишей лінії 129/Sv вираженіше (табл. 1). Так, число стійок зменшилось у дослідних мишей ліній FVB/N і 129/Sv відповідно в 2,2 і 10 разів, а кількість заглядань у нірки — в 1,6 і 3,4 раза порівняно з групами контролю. Емоційна активність знизилась у дослідних мишей лінії FVB/N і не змінилась у мишей лінії 129/Sv.

У старіючих мишей лінії FVB/N, які отримували МФТП, горизонтальна локомоторна активність підви-

щилась, тоді як довжина тіла і кроку зменшилась порівняно з контрольною групою тварин. Число квадратів, стійок, зазирань у нірки і довжина кроку у старіючих дослідних мишей лінії 129/Sv були меншими, а час утримання на валу більшим, ніж у контрольній групі (табл. 1).

Отже, введення МФТП призводить до порушення поведінки у дорослих і старіючих мишей ліній FVB/N і 129/Sv. При цьому у дорослих дослідних мишей цих ліній спостерігаються моторні та немоторні зміни поведінкових реакцій, лінійні відмінності яких виявляються як у їх напрямку, так і вираженості. У старіючих мишей лінії FVB/N ефект МФТП проявлявся переважно в зміні рухової активності, тоді як у старіючих мишей лінії 129/Sv — моторної та немоторної активності.

Структура нейронів головного і спинного мозку мишей різних ліній та віку після введення МФТП. Нами раніше при відтворенні МФТП-моделі паркінсонізму на мишах різних ліній встановлено значне ушкодження нейронів чорної субстанції після введення нейротоксину в дозі 30 мг/кг [20]. У цьому дослідженні ми підтвердили отримані раніше результати: при морфометрії гістопрепаратів чорної субстанції головного мозку дорослих мишей ліній FVB/N і 129/Sv показане суттєве зростання числа ушкоджених нейронів після введення МФТП у тій же дозі (табл. 2). При цьому різниця показників у дослідних дорослих мишей ліній FVB/N і 129/Sv із групами контролю була 29 і 23 рази відповідно. У гістопрепаратах компактної частини чорної субстанції старіючих мишей ліній FVB/N і 129/Sv, що отримували МФТП, число ушкоджених нейронів перевищує зна-

Таблиця 1. Показники поведінки у дорослих і старіючих мишей різних ліній з МФТП-моделлю паркінсонізму, $M \pm t$

Показ- ник	Миші лінії FVB/N				Миші лінії 129/Sv			
	Дорослі		Старіючі		Дорослі		Старіючі	
	Контроль (n = 10)	МФТП (n = 10)	Контроль (n = 10)	МФТП (n = 10)	Контроль (n = 10)	МФТП (n = 10)	Контроль (n = 10)	МФТП (n = 10)
Число квадратів	107,01 ± 10,40	150,01 ± 15,40*	87,21 ± 4,80	136,23 ± 5,10*	60,40 ± 9,30#	30,12 ± 12,31**	39,08 ± 5,50#	25,50 ± 3,51**
Число стійок	26,82 ± 4,61	12,42 ± 4,60*	11,92 ± 1,30&	15,20 ± 1,91	2,01 ± 0,60#	0,20 ± 0,02**	1,57 ± 0,35#	0,38 ± 0,12**
Число за- зирань у нірки	6,20 ± 0,90	3,81 ± 0,40*	4,12 ± 0,5&	6,01 ± 0,90	2,41 ± 0,60#	0,70 ± 0,20**	1,45 ± 0,30#	0,25 ± 0,10**&
Число болюсів	0,31 ± 0,10	0,10 ± 0,01*	0,10 ± 0,04	0,11 ± 0,01	1,90 ± 0,61#	2,01 ± 0,60#	1,93 ± 0,38#	1,88 ± 0,32#
Довжина тіла, мм	72,03 ± 1,30	75,02 ± 2,91	95,02 ± 2,0&	89,01 ± 2,01**	76,21 ± 1,20#	74,82 ± 3,01	99,66 ± 3,02&	99,37 ± 5,52&
Довжина кроку, мм	45,21 ± 2,30	43,40 ± 2,10	40,52 ± 2,10	33,05 ± 2,50**&	46,01 ± 3,61	27,42 ± 1,30**	40,81 ± 3,50	32,41 ± 2,30*
Довжина стопи, мм	12,01 ± 0,30	10,21 ± 0,50*	11,28 ± 0,50	10,81 ± 0,50	12,71 ± 0,40	12,22 ± 0,60#	13,02 ± 0,40#	13,16 ± 0,60#
Ширина стопи, мм	8,12 ± 0,20	8,02 ± 0,20	8,50 ± 0,30	8,61 ± 0,31	7,10 ± 0,41#	6,8 ± 0,30#	8,36 ± 0,50	8,71 ± 0,56&
Утримання на валу, с	570,21 ± 73,20	778,12 ± 68,21*	978,50 ± 84,51&	1050,01 ± 83,80&	290,21 ± 63,20#	301,22 ± 65,20#	166,76 ± 31,18#	448,75 ± 79,52**

Примітки: тут і в табл. 2–4: * — $p < 0,05$ порівняно з мишами контрольної групи; # — $p < 0,05$ порівняно з мишами лінії FVB/N; & — $p < 0,05$ порівняно з дорослими мишами обох ліній.

чення цього показника в групах контролю, але менше порівняно з дослідними дорослими мишами (табл. 2).

Під впливом МФТП у поперековому відділі спинного мозку дорослих мишей ліній FVB/N і 129/Sv число ушкоджених нейронів суттєво зростає щодо групи контролю (табл. 2). При цьому відсоток ушкоджених нейронів у спинному мозку підвищується вираженіше у дослідних мишей лінії 129/Sv, ніж FVB/N. У старіючих мишей обох ліній після введення МФТП значення показника менше, ніж у дослідних дорослих мишей тих же ліній (табл. 2).

Отже, токсичний вплив МФТП на нейрони чорної субстанції головного мозку дорослих мишей більш виражений для лінії FVB/N, тоді як на нейрони поперекового відділу спинного мозку — для лінії 129/Sv. З віком міра ушкоджуючого ефекту нейротоксину на нейрони головного і спинного мозку зменшується у мишей обох ліній.

Вміст Т-лімфоцитів і макрофагів у головному мозку мишей різних ліній та віку після введення МФТП. Із даних табл. 3 видно, що у дорослих мишей контрольної групи лінії FVB/N частка CD3+ клітин у головному мозку більша, ніж у мишей лінії 129/Sv, тоді як частка CD3–CD11b+ і CD3+CD11b+ клітин менша. Під впливом МФТП вміст CD3+, CD3–CD11b+ і CD3+CD11b+ клітин підвищується в головному мозку мишей лінії FVB/N, і навпаки, значення цих показників зменшуються у мишей лінії 129/Sv.

З віком у головному мозку мишей контрольної групи лінії FVB/N зменшується частка Т-лімфоцитів і зростає частка макрофагів, тоді як у старіючих мишей лінії 129/Sv частка Т-клітин зростає і зменшується частка макрофагів (табл. 3). Тобто в головному мозку старіючих мишей лінії FVB/N баланс Т-лімфоцитів і макрофагів змінюється в бік останніх, тоді як у старіючих мишей лінії 129/Sv — Т-лімфоцитів. Після введення МФТП у мишей лінії FVB/N частка CD3+, CD3–CD11b+ і CD3+CD11b+ клітин зростає порівняно з групою

контролю. У мишей лінії 129/Sv під впливом нейротоксину спостерігається зниження частки CD3+ клітин і зростання частки CD3–CD11b+ і CD3+CD11b+ клітин. При цьому зростання частки CD3–CD11b+ клітин у дослідних мишей ліній FVB/N і 129/Sv спостерігається у 4,4 і 1,6 раза, а частки CD3+CD11b+ клітин — у 2 і 1,5 раза відповідно.

Отже, у головному мозку як дорослих, так і старіючих мишей контрольних груп ліній FVB/N і 129/Sv існують відмінності в балансі вмісту Т-лімфоцитів і макрофагів. Виявлено лінійні особливості реакції Т-лімфоцитів і макрофагів на введення нейротоксину МФТП. Так, у дослідних дорослих мишей ліній FVB/N і 129/Sv зміни вмісту цих клітин різноспрямовані. Для старіючих дослідних мишей цих ліній аналогічна різноспрямованість зберігається для вмісту Т-лімфоцитів. Щодо макрофагів, то їх вміст зростає під впливом МФТП незалежно від лінії мишей, проте зміни значень показника більш виражені у дослідних мишей лінії FVB/N.

Вплив нейротоксину МФТП на показники окисного стресу та антиоксидантного захисту головного мозку мишей різного віку та ліній. Нами раніше встановлено, що під впливом МФТП у головному мозку мишей різних ліній та віку змінюється баланс між факторами окисного стресу і антиоксидантного захисту [20]. У цій роботі ми підтвердили отримані раніше результати і показали, що після введення МФТП вміст МДА у головному мозку мишей ліній FVB/N і 129/Sv обох вікових груп зростає. У контрольній групі дорослих мишей лінії FVB/N активність каталази в головному мозку вища, тоді як активність ГП і ГР менша, ніж у мишей лінії 129/Sv (табл. 4). Після введення МФТП спостерігається зниження активності каталази і ГР у головному мозку дорослих мишей лінії FVB/N і, навпаки, підвищення активності СОД, ГП, ГР у мишей лінії 129/Sv щодо групи контролю.

З віком спостерігається зменшення активності ГР у головному мозку старіючих мишей обох ліній конт-

Таблиця 2. Відсоток ушкоджених нейронів у головному і спинному мозку мишей різних ліній та віку з МФТП-моделлю паркінсонізму, $M \pm m$

Показник	Миші лінії FVB/N		Миші лінії 129/Sv	
	Контроль (n = 8)	МФТП (n = 8)	Контроль (n = 8)	МФТП (n = 8)
Чорна субстанція головного мозку				
Дорослі миші: число ушкоджених нейронів, %	3,21 ± 0,71	93,21 ± 4,68*	3,01 ± 1,10	69,72 ± 19,71*
Старіючі миші: число ушкоджених нейронів, %	3,65 ± 0,81	29,82 ± 4,09* [‡]	3,12 ± 0,32	31,25 ± 2,95* [‡]
Поперековий відділ спинного мозку				
Дорослі миші: число ушкоджених нейронів, %	2,82 ± 0,51	32,16 ± 3,20*	3,02 ± 0,41	45,21 ± 4,12**
Старіючі миші: число ушкоджених нейронів, %	3,02 ± 0,41	12,10 ± 2,10* [‡]	3,51 ± 0,50	22,41 ± 3,20** [‡]

рольної групи, а також зниження активності каталази в головному мозку старіючих мишей лінії FVB/N (табл. 4). Після введення МФТП активність каталази і ГР у головному мозку старіючих мишей лінії FVB/N підвищується, тоді як у старіючих дослідних мишей лінії 129/Sv спостерігається зниження активності каталази і зростання активності ГР.

Тобто після введення МФТП у головному мозку мишей ліній FVB/N і 129/Sv обох вікових груп змінюється вміст МДА та активність деяких антиоксидантних ферментів. При цьому на спрямованість змін показників у дослідних мишей впливає їх вік та лінія.

Таким чином, нами встановлено, що МФТП-індуковані зміни вмісту Т-лімфоцитів, макрофагів, МДА та активності антиоксидантних ферментів у головному мозку, структури нейронів чорної субстанції і поперекового відділу спинного мозку, а також поведінки мишей значною мірою залежать від їх гаплотипу за системою Н-2 та мають вікові особливості.

Обговорення

Вплив нейротоксину МФТП на морфофункціональні зміни ЦНС, вміст імунних клітин та стан антиоксидантного захисту головного мозку дорослих

Таблиця 3. Частка Т-клітин і макрофагів у головному мозку мишей різних ліній та віку з МФТП-моделлю паркінсонізму, М ± m

Показник	Миші лінії FVB/N		Миші лінії 129/Sv	
	Контроль (n = 8)	МФТП (n = 8)	Контроль (n = 8)	МФТП (n = 8)
Дорослі миші				
CD3+, %	4,6 ± 0,2	6,0 ± 0,3*	3,6 ± 0,2#	2,5 ± 0,2**
CD3–CD11b+, %	0,6 ± 0,06	0,8 ± 0,07*	1,2 ± 0,2#	1,0 ± 0,2
CD3+CD11b+, %	0,5 ± 0,07	0,7 ± 0,08*	2,4 ± 0,2#	1,9 ± 0,1**
Старіючі миші				
CD3+, %	3,8 ± 0,2&	5,2 ± 0,3*	5,0 ± 0,3#&	3,1 ± 0,2*#&
CD3–CD11b+, %	1,8 ± 0,1&	7,95 ± 0,8*&	0,4 ± 0,03#&	0,65 ± 0,05**
CD3+CD11b+, %	1,2 ± 0,1&	2,35 ± 0,2*&	0,8 ± 0,06#&	1,25 ± 0,1*#&

Таблиця 4. Показники окисного стресу і антиоксидантного захисту головного мозку мишей різних ліній із МФТП-моделлю паркінсонізму, М ± m

Показник	Миші лінії FVB/N		Миші лінії 129/Sv	
	Контроль (n = 8)	МФТП (n = 8)	Контроль (n = 8)	МФТП (n = 8)
Дорослі миші				
Малоновий діальдегід, нмоль/мг	0,52 ± 0,10	0,84 ± 0,1*	0,76 ± 0,09	0,63 ± 0,10
Супероксиддисмутаза, У/мг·хв	12,1 ± 0,9	12,2 ± 0,8	12,1 ± 0,7	14,0 ± 0,6*
Каталаза, μмоль/мг·хв	1,43 ± 0,05	1,15 ± 0,03*	0,76 ± 0,1#	0,83 ± 0,09#
Глутатіонпероксидаза, нмоль/мг·хв	8,0 ± 0,2	8,2 ± 0,1	8,8 ± 0,3#	9,8 ± 0,4**
Глутатіонредуктаза, нмоль/мг·хв	23,25 ± 1,2	16,1 ± 1,1*	30,1 ± 1,1#	34,9 ± 1,2**
Старіючі миші				
Малоновий діальдегід, нмоль/мг	1,17 ± 0,20&	2,16 ± 0,20*#&	0,45 ± 0,10#&	0,78 ± 0,10**
Супероксиддисмутаза, У/мг·хв	13,51 ± 1,45	13,71 ± 1,60	11,02 ± 1,50	12,03 ± 1,70
Каталаза, μмоль/мг·хв	0,94 ± 0,08&	1,42 ± 0,15*	1,46 ± 0,27&	0,86 ± 0,07**
Глутатіонпероксидаза, нмоль/мг·хв	9,21 ± 1,91	9,03 ± 2,50	9,12 ± 2,30	9,78 ± 1,85
Глутатіонредуктаза, нмоль/мг·хв	16,51 ± 0,98&	20,13 ± 0,66*#&	25,62 ± 1,38#&	31,60 ± 1,7**

мишей різних ліній. Оскільки на сьогодні ХП діагностують не тільки в похилому, але й у більш молодому віці, ми моделювали паркінсонізм у дорослих мишей (віком 6–7 міс.) різних ліній. Було підтверджено встановлений нами раніше факт щодо значних порушень рухової функції у дорослих мишей-самиць ліній FVB/N і 129/Sv після одноразового введення МФТП у дозі 30 мг/кг, що спостерігалось на тлі значного ушкодження структури нейронів чорної субстанції головного мозку [20]. При цьому посилення горизонтальної локомоторної активності у дослідних мишей лінії FVB/N може бути пов'язане з тимчасовим підвищенням вмісту позаклітинного дофаміну в середньому мозку (перед його подальшим зниженням) [24]. У мишей лінії 129/Sv після введення МФТП рухова активність суттєво пригнічувалась.

Відомо, що кора головного мозку, стовбур мозку, мозочок, базальні ганглії та мотонейрони спинного мозку в результаті своїх взаємодій впливають на позу та рух тварин. Дійсно, нами встановлено, що у мишей ліній FVB/N і 129/Sv під впливом МФТП розвиваються структурні зміни мотонейронів поперекового відділу спинного мозку, що свідчить про їх внесок у розвиток моторних порушень. При цьому у мишей лінії 129/Sv ушкодження нейронів спинного мозку більш виражене, ніж у мишей лінії FVB/N, і збігається з менш значним ушкодженням нейронів чорної субстанції у таких тварин. Подібну картину ми спостерігали у дорослих щурів із різними стадіями паркінсонізму, у яких виражені зміни рухової активності спостерігались на тлі значних порушень структури мотонейронів спинного мозку і незначних змін структури нейронів чорної субстанції [25]. Тобто дегенеративні зміни у спинному мозку є важливими для порушень моторної активності тварин на різних стадіях паркінсонізму.

Крім того, виявлені нами зміни емоційної та дослідницької активності після введення МФТП мишам ліній FVB/N і 129/Sv, скоріше за все, розвиваються в результаті ушкоджуючого впливу нейротоксину на структуру головного мозку, що їх регулюють [6, 26]. Так, церебральна кора разом зі структурами лімбічної системи і гіпоталамусом забезпечує нервову регуляцію емоційних проявів поведінкових реакцій.

Викликає інтерес встановлений нами факт особливостей змін деяких показників поведінки у мишей різних ліній після ін'єкції МФТП. Відмінності поведінки у мишей різних ліній автори пояснюють генетичними особливостями пластичності синапсів структур головного мозку, які відповідають за навчання, пам'ять і рух, а також метаболізму в них нейротрансмітерів і фосфоліпідів [27, 28]. Крім того, відмінності у поведінці мишей різних ліній можна пояснити їх різною чутливістю до дії нейротоксину, що обумовлено особливостями активності моноаміноксидази В головного мозку, різними темпами метаболізму нейротоксичних засобів в організмі, а також різницею у толерантності до окисного стресу [29, 30].

Відомо, що одним із факторів окисного стресу, який ушкоджує нейрони чорної субстанції як у пацієнтів із

ХП, так і у мишей із МФТП-моделлю паркінсонізму, є МДА [6, 8]. Він утворюється в результаті пероксидації поліненасичених жирних кислот і здатний вступати в реакцію з нуклеїновими кислотами, фосфоліпідами та амінокислотами. Нами встановлено, що під впливом МФТП вміст МДА у головному мозку дорослих мишей лінії FVB/N зростає, що збігається зі зниженням активності каталази і ГР. Водночас підвищення активності СОД, ГР і ГП у головному мозку дослідних мишей лінії 129/Sv спостерігається на тлі відсутності змін вмісту МДА. Особливості змін активності антиоксидантних ферментів у мишей різних ліній після введення МФТП можуть віддзеркалювати особливості стану антиоксидантного захисту головного мозку. Так, за нашими даними, для дорослих мишей лінії 129/Sv характерна більш висока, ніж у мишей лінії FVB/N, активність деяких антиоксидантних ферментів у головному мозку, що сприяє зниженню вмісту МДА ще в ранні терміни дії МФТП [31]. Треба зазначити, що при нейродегенеративній патології в головному мозку, окрім МДА, суттєво зростає вміст ROS (Reactive Oxygen Species), які також ушкоджують структуру нейронів ЦНС. Тому ми не виключаємо того, що у мишей лінії 129/Sv висока активність антиоксидантних ферментів сприяє зменшенню вмісту ROS у головному мозку.

Крім факторів окисного стресу, токсичний вплив МФТП на нейрони чорної субстанції та інших структур головного мозку може бути опосередкований прозапальними цитокінами (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β), які синтезує активована мікроглія [9, 30]. При ХП джерелом таких цитокінів можуть бути також Т-лімфоцити (Т-хелпери і Т-супресори), які інфільтрують головний мозок і, зокрема, знайдені в чорній субстанції [9, 30]. Ушкоджуючий ефект МФТП на дофамінергічні нейрони чорної субстанції значно слабшає у мишей із відсутністю зрілих Т-клітин. В експерименті показано зв'язок активованої мікроглії та Т-лімфоцитів при паркінсонізмі [9]. Зокрема, встановлено активуючий вплив цитокінів, що синтезують клітини активованої мікроглії/макрофаги, на міграцію Т-лімфоцитів із периферії у головний мозок. Нами показано, що після введення МФТП підвищення числа активованих макрофагів у головному мозку мишей лінії FVB/N збігається зі зростанням в ньому частки Т-лімфоцитів. Мабуть тому ми спостерігали більш виражене порушення структури нейронів чорної субстанції у дослідних мишей лінії FVB/N порівняно з мишами лінії 129/Sv. Авторами доведено, що для формування особливостей морфофункціональних змін ЦНС під впливом МФТП мають значення лінійні відмінності у стані базальної секреції деяких цитокінів [32].

Вплив нейротоксину МФТП на морфофункціональні зміни ЦНС, вміст імунних клітин та стан антиоксидантного захисту головного мозку старіючих мишей різних ліній. Нами встановлено, що токсичний ефект МФТП на структуру нейронів чорної субстанції і мотонейронів спинного мозку старіючих мишей ліній FVB/N і 129/Sv менш значний, ніж у дорослих мишей. Зниження при старінні чутливості нервових клітин до

дії нейротоксинів, зокрема МФТП, може бути результатом розвитку в головному мозку окисного стресу, посилення продукції прозапальних цитокінів, а також його інфільтрації Т-лімфоцитами і макрофагами [33, 34]. Мають також значення вікові зміни темпів метаболізму нейротоксичних засобів в організмів тварин [29]. Крім того, дослідженнями авторів [35] показано менш виражене зниження концентрації дофаміну в стріатумі старіючих тварин після введення МФТП порівняно з молодими тваринами.

Нами встановлено значні зміни рухової активності старіючих мишей обох ліній після введення МФТП на тлі менш вираженого, ніж у дорослих мишей, ушкодження структури нейронів головного і спинного мозку. Відомо, що при старінні змінюються шляхи впливу не тільки регуляторних, але й токсичних чинників на ЦНС [33, 34]. Тому можна припустити, що в розвитку порушень рухової активності у старіючих мишей під впливом МФТП можуть брати участь інші структури головного мозку (моторна кора, мозочок тощо) [26, 36]. Крім того, авторами показано, що пролонгована активація клітин мікроглії і макроглії головного мозку старіючого організму за умов дії нейротоксинів має велике значення для розвитку ушкоджень нервових клітин [34]. Нами встановлено суттєве зростання під впливом нейротоксину вмісту макрофагів у головному мозку старіючих мишей обох ліній, яке перевищувало значення показника у дорослих тварин.

Ще одним ушкоджуючим чинником для клітин чорної субстанції та інших структур головного мозку старіючих мишей може бути МДА, вміст якого суттєво зростає після введення МФТП. При цьому посилення активності деяких антиоксидантних ферментів у головному мозку дослідних старіючих мишей, на відміну від дорослих, може віддзеркалювати вікові зміни їх реакції на дію чинників окисного стресу за умов введення МФТП. Подібний характер відстроченої активації антиоксидантних ферментів у головному мозку старіючих мишей ми спостерігали у відповідь на введення нейротоксину купризону [37].

Висновки

1. У дорослих мишей із МФТП-моделлю паркінсонізму зміни (напрямки, вираженість) вмісту в головному мозку Т-лімфоцитів, макрофагів, активності антиоксидантних ферментів, структури нейронів чорної субстанції та поперекового відділу спинного мозку, а також поведінкових реакцій значною мірою залежать від їх гаплотипу за системою Н-2.

2. Існують вікові особливості впливу нейротоксину МФТП на зміни вмісту Т-лімфоцитів, макрофагів, активності антиоксидантних ферментів у головному мозку, структури нейронів ЦНС і поведінки мишей обох ліній. При цьому залежність змін більшості з досліджених показників від Н-2 гаплотипу зберігається.

3. Запропонований підхід з відтворення токсичної моделі паркінсонізму на мишах із різним гаплотипом за системою Н-2, яка є аналогом HLA людини, може бути моделлю для вивчення ролі генетичних факторів у механізмах розвитку цієї патології за участі клітин

імунної системи і факторів антиоксидантного захисту головного мозку. Встановлення відмінностей функціонування ЦНС у дослідних мишей із різним гаплотипом за системою Н-2 дозволить прогнозувати особливості реакції організму при нейродегенеративній патології за генетичною характеристикою індивідуума, а також може бути підґрунтям при розробці індивідуалізованих підходів до терапії паркінсонізму.

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

Інформація про фінансування. Дослідження проведено за бюджетною темою № 0121U111586 при фінансовій підтримці НАМНУ.

Список літератури

1. Карабань І.М. Сучасні аспекти діагностики та медикаментозної терапії хвороби Паркінсона. Журнал неврології ім. І.М. Маньковського. 2015. Т. 3. № 1. С. 50-57.
2. Knaryan V.N., Samantaray S., Gal C. et al. Tracking extranigral degeneration in animal models of Parkinson's disease: Quest for effective therapeutic strategies. *J. Neurochem.* 2011. Vol. 118. № 3. P. 326-338. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07320.x.
3. Samantaray S., Knaryan V.N., Shields D.C. Critical role of calpain in spinal cord degeneration in Parkinson's disease. *JNC.* 2013. Vol. 127. P. 880-890. DOI: 10.1111/jnc.12374.
4. Jingjing J., Lei S., Zhifeng L. Critical role of calpain in inflammation. *Biomed. Rep.* 2016. Vol. 5. № 6. P. 647-652. DOI: 10.3892/br.2016.785.
5. Gonzalez H. T-cell-mediated regulation of neuroinflammation involved in neurodegenerative diseases. *J. Neuroinflammation.* 2014. Vol. 11. № 201. P. 11. DOI: 10.1186/s12974-014-0201-8.
6. Guo J.-D., Zhao X., Li Y., Li G.-R., Liu X.-L. Damage to dopaminergic neurons by oxidative stress in Parkinson's disease (Review). *Int. J. of Molecular Medicine.* 2018. Vol. 41. P. 1817-1825. doi: 10.3892/ijmm.2018.3406.
7. Labunets I.F., Talanov S.A., Vasilyev R.G. et al. Thymic hormones, antioxidant enzymes and neurogenesis in bulbous olfactorius of rats with hemiparkinsonism: effect of melatonin. *Int. J. Phys. Pathophys.* 2016. Vol. 7. № 4. P. 285-298. DOI: 10.1615/IntJPhysPathophys.v7.i4.10.
8. Hwang O. Role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Exp. Neurobiol.* 2013. Vol. 22. № 1. P. 11-17. doi: 10.5607/en.2013.22.1.11.
9. Appel S.H., Beers D.R., Henkel J.S. The T cell-microglial dialogue in Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis: are we listening? *Trends Immunol.* 2010. Vol. 31. № 1. P. 7-17. DOI: 10.1016/j.it.2009.09.003.
10. Simon D.K., Tanner C.M., Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics and pathophysiology. *Clin. Geriatr.* 2020. Vol. 36. № 1. P. 1-12. Doi: 10.1016/j.cger.2019.08.002.
11. Kannarkat G.T., Cook D.A., Lee J.K. et al. Common genetic variant association with altered HLA expression synergy with pyrethroid exposure, and risk for Parkinson's disease: an observational and case control study. *Parkinson's disease.* 2015. Vol. 1. P. 15002. DOI: 10.1038/npjparkd.2015.2.
12. Yue H., Han W., Sheng L. Associated of proinflammatory cytokines gene polymorphisms with Alzheimer's disease susceptibility in

the Han Chinese population. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2017. Vol. 10. № 3. P. 5422-5428.

13. Dawson T.M., Golde T.E., Lagier-Tourenne C.L. Animal models of neurodegenerative diseases. *Nat. Neurosci.* 2018. Vol. 21. № 10. P. 1370-1379. doi: 10.1038/s41593-018-0236-8.

14. Fisher E.M., Bannerman D.M. Mouse models of neurodegeneration: know your question, know your mice. *Sci. Transl. Med.* 2019. Vol. 11. DOI: 10.1126/scitranslmed.aag1818.

15. Qosa H., Kaddoumi A. Effect of mouse strain as a background for Alzheimer's disease models on the clearance of amyloid- β . *J. Syst. Integr. Neurosci.* 2016. Vol. 2. № 2. P. 135-140. doi: 10.15761/JSIN.1000123.

16. Seeger D.R., Murphy E.J. Mouse strain impacts fatty acid uptake and trafficking in liver, heart and brain: a comparison of C57BL/6 and Swiss Webster mice. *Lipids.* 2016. Vol. 51. № 5. P. 549-560. DOI: 10.1007/s11745-015-4117-6.

17. Matsuo K., Watanabe T., Takenaka A. Effect of dietary vitamin E on oxidative stress-related gene-mediated differences in anxiety-like behavior in inbred strains of mice. *Physiology & Behavior.* 2019. Vol. 207. P. 64-72. DOI: 10.1016/j.physbeh.2019.04.026.

18. Zhang X.S., Geng W.S., Jia J.J. Neurotoxin-induced animal models of Parkinson disease: pathogenic mechanism and assessment. *ASN Neuro.* 2018. Vol. 10. № 1. DOI: 10.1177/1759091418777438.

19. Eltokhi A., Kurpiers B., Pitzer C. Behavioral tests assessing neuropsychiatric phenotypes in adolescent mice reveal strain- and sex specific effects. *Scientific Receptors.* 2020. Vol. 10. № 11263. DOI: 10.1038/s41598-020-67758-0.

20. Labunets I.F., Utko N.A., Savosko S.I. et al. Changes in nigral neuronal structure, indices of antioxidant protection of the brain and behavior in mice of different age with MPTP parkinsonism model. *International Neurological Journal.* 2020. Vol. 16. № 3. P. 7-15. DOI: 10.22141/2224-0713.16.3.2020.203444.

21. Uchiyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal. Biochem.* 1978. Vol. 86. № 1. P. 271-278. DOI: 10.1016/0003-2697(78)90342-1.

22. Fernagut P.O., Diguat E., Labattu B., Tison F. A simple method to measure stride length as an index of nigrostriatal dysfunction in mice. *J. Neurosci. Methods.* 2002. Vol. 113. № 2. P. 123-130. DOI: 10.1016/s0165-0270(01)00485-x.

23. Lu W., Li J.P., Jiang Z.D. et al. Effects of targeted muscle re-innervation on spinal cord motor neurons in rats following tibial nerve transection. *Neural. Regen. Res.* 2022. Vol. 17. P. 1827-1832. DOI: 10.4103/1673-5374.332156.

24. Torres E.R., Akinyeke T., Stagaman K. et al. Effects of sub-chronic MPTP exposure on behavioral and cognitive performance and the microbiome of wild-type and mGlu8 knockout female and male mice. *Front. Behav. Neurosci.* 2018. Vol. 12. Article 140. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00140.

25. Labunets I.F., Chaikovskiy Y.B., Savosko S.I. et al. Effects of melatonin on the behavioral indices and structural characteristics of cerebral and spinal neurons of rats with experimental hemiparkin-

sonism. *Neurophysiology.* 2018. Vol. 50. № 1. P. 11-22. DOI: 0090-2977/18/5001-0011.

26. Mathai A., Ma Y., Pare J.-F. et al. Reduced cortical innervation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated parkinsonian monkeys. *Brain.* 2015. Vol. 138. P. 946-952. DOI: 10.1093/brain/awv018.

27. Nguyen P.V. Comparative plasticity of brain synapses in inbred mouse strains. *J. Exp. Biol.* 2006. Vol. 209. P. 2293-2303. Doi: 10.1242/jeb.01985.

28. Pick Ch.G., Yanai J. Studied into the mechanisms of strain differences in hippocampus-related behaviors. *Behav. Genet.* 1989. Vol. 19. № 2. P. 315-325. Doi: 10.1007/BF01065913.

29. Jackson-Lewis V., Przedborski S. Protocol for the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Nature Protocols.* 2007. Vol. 2. № 1. P. 141-151. DOI: 10.1038/nprot.2006.342.

30. Meredith G.E., Rademacher D.J. MPTP mouse models of Parkinson's disease: an update. *J. Parkinsons Dis.* 2011. Vol. 1. № 1. P. 19-33. DOI: 10.3233/JPD-2011-11023.

31. Labunets I.F. Behavioral features in the mice of various strains and sex with model of parkinsonism. *Fiziol. Zh.* 2020. Vol. 66. № 1. P. 18-24. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz>.

32. Szade A., Nowak W.N., Szade K. et al. Effect of crossing C57Bl/6 and FVB mouse strains on basal cytokine expression. *Mediators inflammation.* 2015. Article ID762419. Doi: 10.1155/2015/762419.

33. Labunets I.F. Changes of thymic endocrine function, brain macrophages and T-lymphocytes in mice of different ages after administration of neurotoxin cuprizone and cytokine. *International Neurological Journal.* 2018. № 4 (98). P. 114-120. DOI: 10.22141/2224-0713.4.98.2018.139434.

34. Freitas H.R., Ferreira G.D.C., Trevenzoli I.H., Oliveira K.J., de Melo Reis R.A. Fatty acids, antioxidants and physical activity in brain aging. *Nutrients.* 2017. Vol. 9. № 11. pii: E.1263. doi: 10.3390/nu9111263.

35. Huang D., Xu J., Wang J. et al. Dynamic changes in the nigrostriatal pathway in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Parkinson disease.* 2017. Article ID 9349487. 7 p. <https://doi.org/10.1155/2017/9349487>.

36. Guo L., Xiong H., Kim J.-I. et al. Dynamic re-wiring of neural circuits in the motor cortex in mouse models of Parkinson's disease. *Nat. Neurosci.* 2015. Vol. 18. № 9. P. 1299-1309. doi: 10.1038/nn.4082.

37. Labunets I.F. Possibilities and prospects of the application of the in vivo and in vitro toxic cuprizone model for demyelination in experimental and clinical neurology (literature review and own research results). *Ukrain's'kiy nevrologichnyi zhurnal. Ukrainian Neurological Journal.* 2018. № 2. P. 63-68. <https://doi.org/10.30978/UNZ2018263>.

Отримано/Received 18.06.2023

Рецензовано/Revised 07.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 14.07.2023 ■

Information about authors

Irina Labunets, MD, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Experimental Modeling Laboratory, Cell and Tissue Technologies Department, Institute of Genetic and Regenerative Medicine, National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: irina_labunets@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0000-3854-0959>

Tetiana Panteleymonova, Senior Research Scientist, Experimental Modeling Laboratory, Cell and Tissue Technologies Department, Institute of Genetic and Regenerative Medicine, National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: panteleymonov01@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-3606-5805>

Natalie Utko, Senior Research Scientist, Experimental Modeling Laboratory, Cell and Tissue Technologies Department, Institute of Genetic and Regenerative Medicine, National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: natautko@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-0841-5775>

Vitalii Kyryk, MD, PhD, Head of Cell and Tissue Technology Department, Institute of Genetic and Regenerative Medicine, National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: biomedpost@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7636-1302>

Sergiy Savosko, Leading Research Scientist, Experimental Modeling Laboratory, Cell and Tissue Technologies Department, Institute of Genetic and Regenerative Medicine, National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: savosko_s@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-5145-2195>

Zoya Litochenko, Junior Research Scientist, Experimental Modeling Laboratory, Cell and Tissue Technologies Department, Institute of Genetic and Regenerative Medicine, National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: zoya_litoshenko@ukr.net

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

Information about funding. The research was carried out on the budget topic No. 0121U111586 with the financial support of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

I.F. Labunets, T.M. Panteleymonova, N.O. Utko, V.M. Kyryk, S.I. Savosko, Z.L. Litochenko

Institute of Genetic and Regenerative Medicine, National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Changes in the number of macrophages, T-lymphocytes, activity of antioxidant enzymes in the brain, behavior and structure of the central nervous system neurons in adult and aging mice of different strains with the MPTP-induced model of parkinsonism

Abstract. Background. Oxidative stress and immune cell (T-lymphocytes, macrophages) products are important for the development of morpho-functional disorders of the nervous system in Parkinson's disease. Connection of Parkinson's disease with age and functioning of the major histocompatibility complex genes are also shown. The purpose was to assess changes in the brain of T-lymphocytes, macrophages, malondialdehyde (MDA) contents, the activity of antioxidant enzymes, the structure of brain and spinal cord neurons, as well as behavior in adult and aging mice with different H-2 haplotypes and toxic model of parkinsonism.

Materials and methods. Adult and aging female mice of FVB/N (genotype H-2^a) and 129/Sv (genotype H-2^b) strains were once injected with the neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) at the dose of 30 mg/kg. Contents of CD3+, CD3-CD11b+, CD3+CD11b+ cells, MDA and the activity of antioxidant enzymes in the brain were evaluated. The structure of neurons of the substantia nigra, lumbar spine, behavior in the open field test, as well as in rigidity and rotarod performance tests were studied. **Results.** In adult mice of both strains, motor and non-motor (spatial-exploratory, emotional) activity is impaired under the influence of MPTP. At the same time, linear differences in behavior changes were revealed in their directions and expressiveness. In aging FVB/N experimental mice, motor behavior disorders prevailed and were combined with non-motor changes in 129/Sv mice. Violations in the structure of substantia nigra neurons after MPTP

administration were more severe in FVB/N mice while those in the lumbar spinal cord neurons were more pronounced in the 129/Sv mice. In aging experimental mice of both strains, the percentage of damaged neurons in the brain and spinal cord was significantly lower than in adult animals. After MPTP administration to adult mice, the direction of changes in the brain T-lymphocytes and macrophages (increase or decrease) depended on their strains. In aging experimental mice, the linear heterogeneity of changes was preserved for the T-lymphocyte content, while the macrophage level was increased regardless of the animal strains. Under MPTP influence, the MDA content increased in the brain of mice of all experimental groups. The direction of changes in superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione reductase activities (decrease or increase) depended on the strains of animals and their age. **Conclusions.** MPTP-induced changes (directions, expressiveness) in T-lymphocyte, macrophage contents, antioxidant enzymes activity, the structure of neurons of the substantia nigra and lumbar spine, as well as behavioral reactions largely depended on the adult mice H-2 haplotype. There were age-related effects of the neurotoxin on changes in the studied indicators in mice of different strains. At the same time, dependence of changes in most above indicators on the H-2 haplotype preserved.

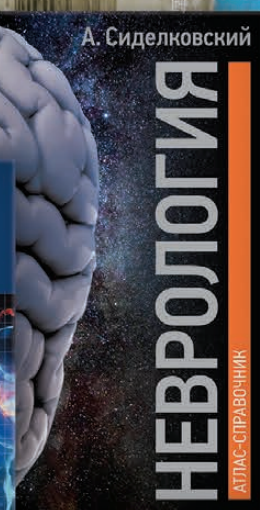
Keywords: MPTP neurotoxin; parkinsonism; age; brain T-lymphocytes, macrophages and antioxidant enzymes; neurons of the substantia nigra and spinal cord; behavioral reactions



АКСИМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599054 від 21.11.2011 р.



АКСИМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ



«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.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55