

ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕМОПРУВУ У НЕЙРОНАЛЬНОМУ ВІДНОВЛЕННІ ПІСЛЯ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

На сьогодні ішемічний інсульт залишається однією з головних причин смертності й інвалідності в усьому світі. У 2016 році це захворювання посідало 5-те місце серед усіх причин смерті після ішемічної хвороби серця, хронічної обструктивної хвороби легень, геморагічного інсульту й інфекцій нижніх дихальних шляхів. Ішемічний інсульт має різні наслідки, які залежать від тяжкості й локалізації ураження мозку.

З епідеміологічної точки зору поширеність когнітивних порушень коливається в широкому діапазоні — від 20 до 80 % усіх випадків інсульту.

Судинні когнітивні порушення — це широкий спектр судинних розладів, починаючи від легкого когнітивного дефіциту і закінчуючи деменцією, з наслідками для всіх когнітивних і поведінкових доменів. Лакунарні інсульти, мікроінфаркти і «тихі» інсульти є важливими факторами ризику деменції.

Тому постійний пошук шляхів оптимізації інструментів для прогнозування, моніторингу і клінічного ведення пацієнтів, які перенесли інсульт, має першорядне значення.

Мемопров є засобом на основі пептидів, який у даний час продається під брендами Sebrium® і Memoprove®. В експериментальних роботах, а також клінічних дослідженнях, що проводились серед пацієнтів, які страждали від вікового когнітивного дефіциту, засіб продемонстрував нейропротекторну й прокогнітивну дію. Було доведено, що прийом 90 мг Мемопрову один раз на добу протягом 30 днів вірогідно поліпшує порушення пам'яті в літніх людей із суб'єктивними скаргами на пам'ять (Crook T.H. et al., 2005). Крім того, було задокументовано, що 90-денний курс прийому Мемопрову у дозі 90 мг/день забезпечує сприятливий лікувальний ефект на когнітивний дефіцит після ішемічного інсульту в дорослих. При використанні кількісного аналізу спектральної електроенцефалографії X.A. Alvarez et al. (2005) продемонстрували, що одноразовий прийом Мемопрову призводить до зниження повільної дельта-активності мозку й поліпшує пильність.

У пілотному рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні фази IV N-PEP-12 STROKE (Balea M. et al., 2020), яке проводилося в осіб середнього й старшого віку, що перенесли супратенторіальний ішемічний інсульт, оцінювалися ефективність і безпека перорального прийому 90 мг Мемопрову один раз на добу протягом 90 днів для підтримки процесів нейровідновлення порівняно з контрольною групою.

КРИТЕРІЙ ВКЛЮЧЕННЯ/ВИКЛЮЧЕННЯ З ДОСЛІДЖЕННЯ

Критеріями включення в дослідження були: початок інсульту за 30–120 днів до скринінгу; ішемічний характер інсульту; супратенторіальна локалізація інсульту; підтвердження його на КТ або МРТ; відсутність значущої інвалідності в результаті інсульту (показник за модифікованою шкалою Ранкіна до інсульту становив 0 або 1); показник за комунікативною шкалою Goodglass і Kaplan > 2 під час скринінгу; протягом 3 місяців до даного інсульту в пацієнта не було жодних інших інсультів; вік від 18 до 80 років (включно); надання пацієнтом письмової інформованої згоди на участь у дослідженні.

ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінки досліджень проводились протягом трьох візитів: 1) на початковому етапі; 2) на 30-й день і 3) на 90-й день. Пацієнти, які відповідали критеріям включення й виключення, за допомогою генератора випадкових чисел були рандомізовані (у співвідношенні 2 : 1) у групу прийому Мемопрову або контрольну групу.

Пацієнти з групи лікування самостійно приймали перорально 90 мг Мемопрову у формі капсул один раз на день протягом 90 днів поспіль після базової оцінки показників.

РЕЗУЛЬТАТИ

У дослідження N-PEP-12 STROKE було включено 121 особу (контрольна група — 41, група лікування — 80), які перенесли ішемічний інсульт за 30–120 днів до скринінгу.

Результати вказують на перевагу Мемопрову на 30-й і 90-й дні після лікування. Статистично вірогідні відмінності показників на 90-й день на користь групи лікування проявлялися в невеликому/середньому ступені вираженості ефектів за шкалами MoCA, HADS — субшкалою тривоги і тестом встановлення послідовності кольорів 1, продовжуючи чітку тенденцію, що спостерігалася на 30-й день.

Усе це надає чіткий доказ щодо ефективності Мемопрову у посиленні нейровідновлення після перенесеного супратенторіального ішемічного інсульту, що сприяє поліпшенню когнітивних і психічних показників.

ОБГОВОРЕННЯ

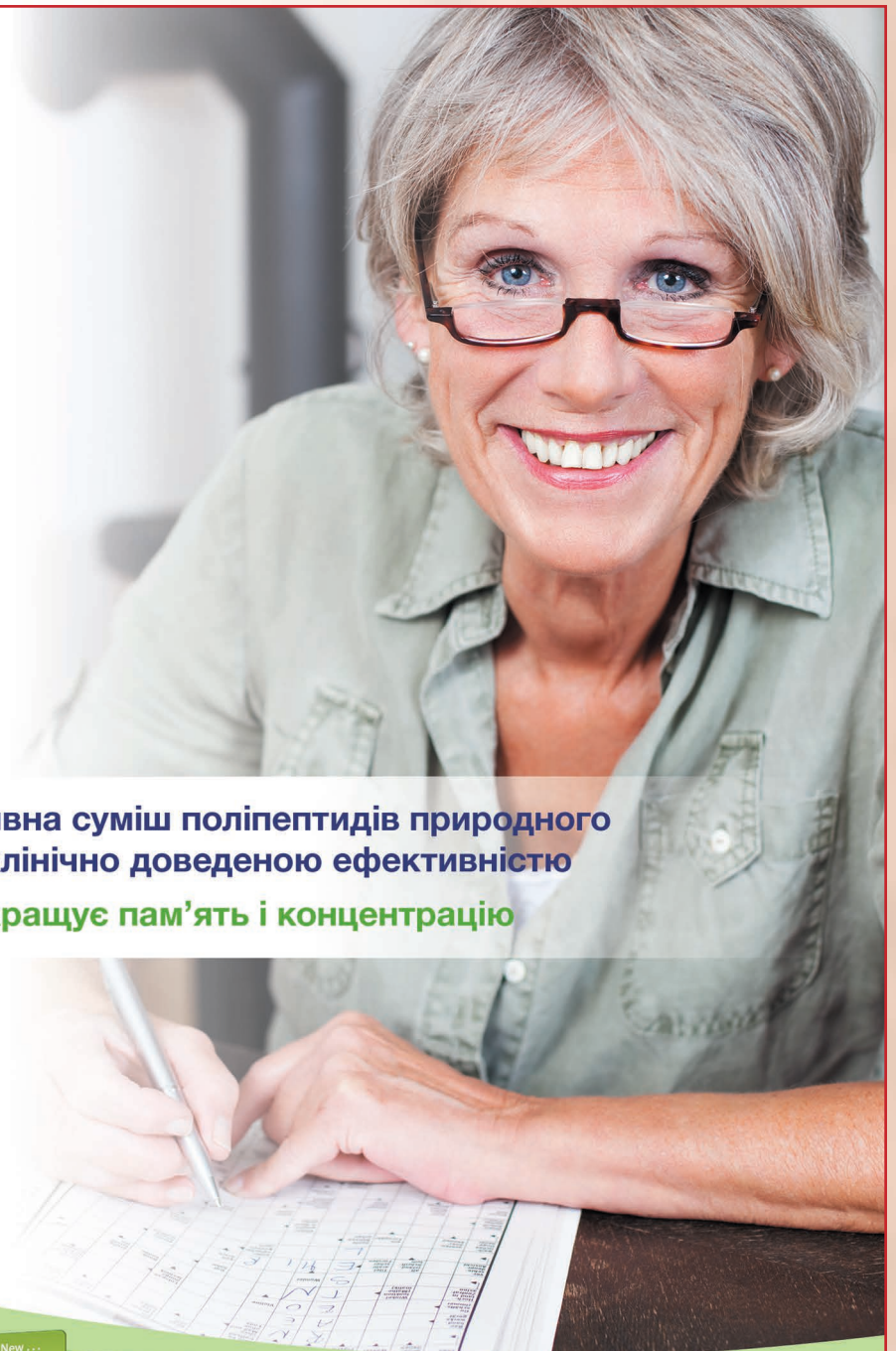
У вторинному аналізі пілотного рандомізованого контрольованого дослідження фази IV N-PEP-12 STROKE оцінювався вплив Мемопрову на EEG і взаємозв'язок між параметрами EEG і показниками нейропсихологічних шкал у пацієнтів середнього і літнього віку з недавнім (30–120 днів) супратенторіальним ішемічним інсультом.

У рамках вторинної мети дослідження вивчався можливий зв'язок між параметрами EEG і нейропсихологічними шкалами. Недавні дослідження показали позитивну кореляцію між середнім значенням альфа-частоти на EEG і показниками шкали MoCA в пацієнтів з підострим правостороннім інсультом, а також помірні й високі кореляції між співвідношеннями дельта-/тета-потужності (DTR), тета- і дельта-потужністю й показниками шкали DAR.

У цьому аналізі були виявлені статистично значущі випадки, коли пацієнти в групі Мемопрову мали позитивні кореляції між параметрами EEG і нейропсихологічними шкалами як у стані спокою, так і в активному стані. У контексті раніше задокументованих асоціацій між прийомом Мемопрову і поліпшенням показників шкал оцінки когнітивних функцій і депресії зв'язок між діапазонами спектральної потужності EEG у всіх сегментах і часових точках і доступними нейропсихологічними шкалами важко інтерпретувати, головним чином через різницю в розмірах вибірки між цими двома дослідженнями, що може бути усунуто за допомогою багатовимірного аналізу ефективності, який одночасно розглядає всі наявні результати.

Отже, результати пілотного рандомізованого контрольованого клінічного дослідження фази IV N-PEP-12 STROKE і вторинний аналіз цього дослідження продемонстрували **ефективність Мемопрову щодо посилення процесів нейровідновлення в пацієнтів після супратенторіального ішемічного інсульту, що підтверджувалося поліпшенням показників за шкалами MoCA, HADS, тестом встановлення послідовності кольорів 1, субшкалою запам'ятовування цифр, підвищенням активності альфа-, бета- і тета-частот і їх позитивною кореляцією з показниками нейропсихологічних шкал.**

EVER
PHARMA



Біологічно активна суміш поліпептидів природного походження з клінічно доведеною ефективністю

Достовірно покращує пам'ять і концентрацію



Memo
Prove®
Мемопров

Не дозволь собі забути!

Скорочена інформація для спеціалістів про дієтичну добавку МЕМОПРОВ. Склад: одна таблетка містить 90 мг (мг) N-PEP-12 (пептонів). Допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна (Е 460), натрію кроскармелоза (Е 468), целюлози ацетатфталат, триетилцитрат, магнію стеарат (Е 572), кремнію діоксид (Е 551), тальк (Е 553b), титану діоксид (Е 171), синтетичний парафін. Не містить ГМО. Рекомендації щодо застосування: дієтична добавка до раціону харчування — джерело біологічно активних речовин природного походження. Сприяє поліпшенню пам'яті, пильності та концентрації уваги при стресах, емоційних перевантаженнях та недосипанні або у осіб літнього віку. Рекомендовано вживати: дорослим по 1 таблетці на добу, запиваючи водою. Тривалість споживання протягом 30 днів. Протокол випробувань харчової продукції: № 8/3827 від 14.11.18. ДІЄТИЧНА ДОБАВКА. НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ.

Австрійська якість
Доведена безпека при прийомі
більш ніж 12 млн доз

Докладніше читайте на с. 26

Мемопров® — не дозволь собі забути!



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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

www.mif-ua.com



Том 19, № 6, 2023

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА
ГІГІЄНА
МЕДИЧНИХ
ПРАЦІВНИКІВ

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, № 6, 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, № 6, 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 Купрінено Н.В.

Адреса для звернення:

З питань передлати:

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

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

*Формат 60×84/8. Ум. друк. арк. 6,28.
Тираж 7 000 прим. Зам. 2023-ijn-140.*

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
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Марина Анатоліївна ТРІЩИНСЬКА

(Київ, Україна)

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)

Негрнич Т.І. (Львів, Україна)

Пашковський В.М. (Чернівці, Україна)

Поліщук М.Є. (Київ, Україна)

Сіделковський О.Л. (Київ, Україна)

Стоянов О.М. (Одеса, Україна)

Трінус К.Ф. (Київ, Україна)

Фартушна О.Є. (Київ, Україна)

Цимбалюк В.І. (Київ, Україна)

Шкробот С.І. (Тернопіль, Україна)

Curatolo Paolo, MD (Italy)

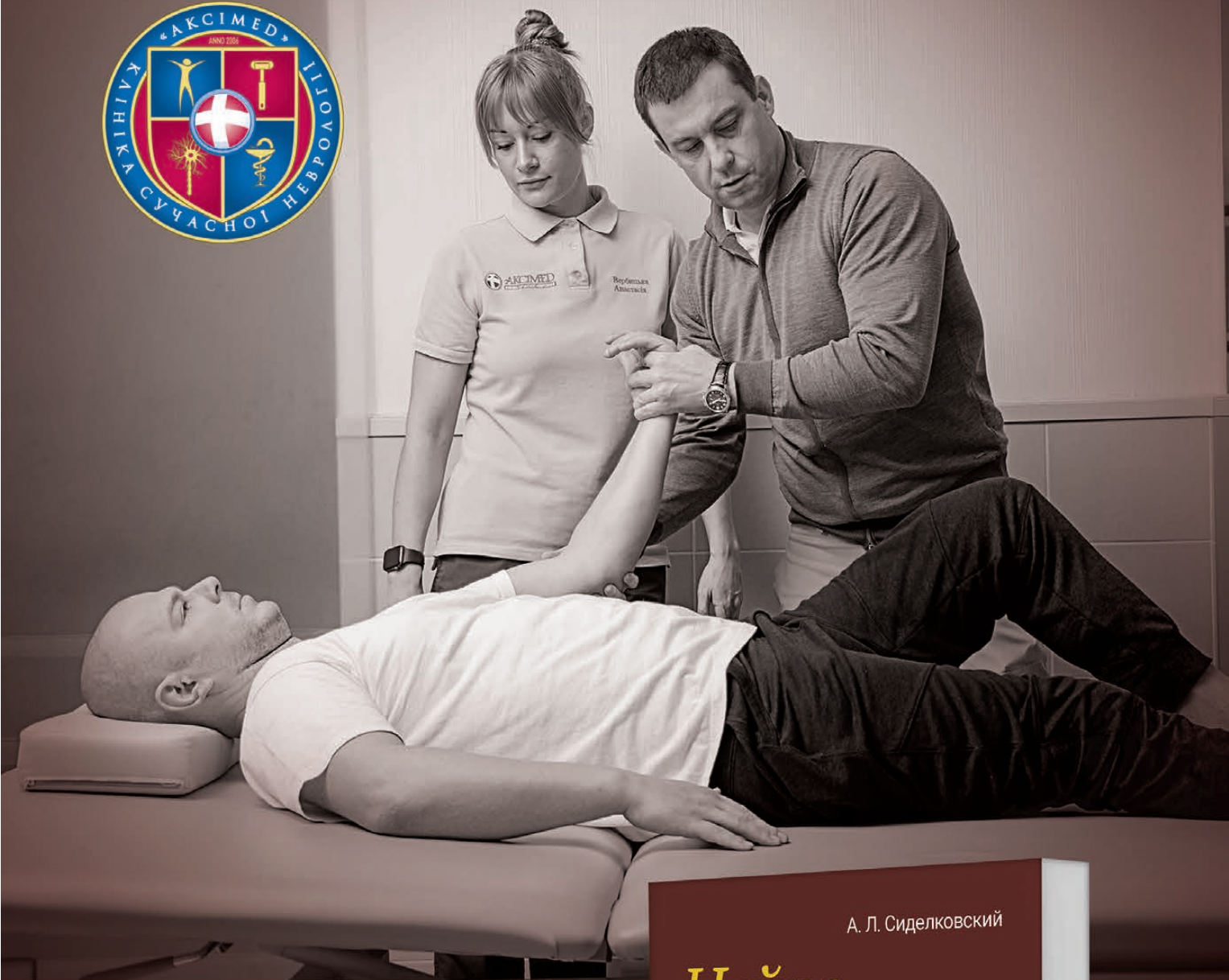
Dafin F. Muresanu (Romania)

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



А. Л. Сиделковский

Нейро реабілітація



Основы теории
и практики

*Вже
у продажі!*

AKSIMED.UA • 044 390 00 55

НЕЙРОПРОТЕКТОР КОГНІТИУМ®

N-ацетил-L-аспарагінова кислота – 175 мг



БАЛАНС



ПАМ'ЯТІ

УВАГИ

ЖИТТЯ

НООТРОПНА

АНТИГІПОКСИЧНА

МЕТАБОЛІЧНА

ВЕГЕТОСТАБІЛІЗУЮЧА

НЕЙРОПРОТЕКТОРНА

АНТИДЕПРЕСИВНА

**Дії
КОГНІТИУМ:**

Покращення метаболізму мозку

ЗАХИСТ НЕРВОВИХ КЛІТИН ВІД УШКОДЖУЮЧОЇ ДІЇ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ

**VORWARTS
PHARMA**

Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Не містить ГМО.
Виробник: Лабіалфарма, С.А., Едіфісіо Лабіалфарма №1 – Фелгейраш, 3450-336 Собрал Мортагуа, Португалія.
ТОВ «ВОРВАРТС ФАРМА», Україна, 03142, м. Київ, вул. Омеляна Прицака, буд. 4;
тел./факс: (044) 594-95-05, www.vorwartspharma.com

Зміст

Оригінальні дослідження

- Сабовчик А.Я., Орос М.М.*
Вплив вираженості поліневропатії на нервову провідність та больовий синдром у пацієнтів із цукровим діабетом типу 26
- Ткаченко О.В., Демидас О.В.*
Деякі неврологічні й лабораторні показники при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки в стадії загострення залежно від наявності в пацієнтів *Helicobacter pylori*12
- Дуве Х.В.*
Поліморфізм генів *ACE* та *AT2R1* у пацієнтів із хронічною судинною енцефалопатією: асоціація з нейровізуалізаційними змінами й когнітивним функціонуванням.....19

Огляд

- Чистик Т.*
Ефективність Мемопруву у нейрональному відновленні після ішемічного інсульту26
- Зозуля І.С., Волосовець А.О., Бойко А.В.*
Цільовий рівень артеріального тиску у пацієнтів в до- та післяінсультний період: особливості антигіпертензивної терапії залежно від ступеня артеріальної гіпертензії (огляд літератури)37

Практикуючому неврологу

- Орос М.М., Мінаєва А.І.*
Використання N-ацетиласпартату в корекції емоційно-когнітивних порушень при різних захворюваннях.....40
- Трищинська М.А., Дубинецька В.М.*
Неврально-аміотрофія Шарко — Марі — Тута (клінічний випадок)45

Пам'яті вченого

- Сіделковський О.*
Генії не вмирають.....52

Contents

Original Researches

- A. Ya. Sabovchyk, M. M. Oros*
The effect of polyneuropathy severity on nerve conduction and pain syndrome in patients with type 2 diabetes6
- O. V. Tkachenko, O. V. Demydas*
Some neurological and laboratory indexes in active duodenal ulcer depending on *Helicobacter pylori* presence12
- K. V. Duve*
ACE and *AT2R1* gene polymorphism in patients with chronic vascular encephalopathy: association with neuroimaging changes and cognitive functioning.....19

Review

- T. Chistyuk*
Efficacy of MemoProve® in neuronal recovery after ischemic stroke36
- I. S. Zozulya, A. O. Volosovets, A. V. Boiko*
Target blood pressure level in patients in the pre- and post-stroke period: features of antihypertensive therapy depending on the stage of hypertension (literature review)37

To Practicing Neurologist

- M. M. Oros, A. I. Mynaeva*
The use of N-acetylaspartate in the management of emotional and cognitive disorders in various diseases40
- M. A. Trishchynska, V. M. Dubynetska*
Neural amyotrophy of Charcot-Marie-Tooth (clinical case).....45

To the Memory of the Scientist

- A. Sidelkovskiy*
Heroes don't die52

УДК 616.833-036.1-092-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.6.2023.1016>Сабовчик А.Я.^{1, 2}, Орос М.М.¹¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, м. Ужгород, Україна²КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака» ЗОР, м. Ужгород, Україна

Вплив вираженості поліневропатії на нервову провідність та больовий синдром у пацієнтів із цукровим діабетом типу 2

Резюме. Актуальність. Стаття присвячена дослідженню зв'язку між показниками нервової провідності та вираженістю поліневропатії у пацієнтів з цукровим діабетом типу 2. Вивчено вплив рівня вираженості поліневропатії на нервову провідність, а також розглянуто вплив інсулінотерапії на ці показники. **Мета:** визначити вплив вираженості поліневропатії та потреби в додатковому введенні інсуліну у пацієнтів із цукровим діабетом типу 2 на показники нервової провідності та розвиток больового синдрому. **Матеріали та методи.** Обстежено 80 пацієнтів з цукровим діабетом типу 2, серед них 49 чоловіків та 31 жінка. Усім досліджуваним пацієнтам проведено загальноклінічні та біохімічні лабораторні дослідження для оцінки кровотворної системи, печінки, нирок, жирового та вуглеводного обміну. За рівнем С-пептиду визначалась потреба в інсулінотерапії. Для верифікації діагнозу діабетичної поліневропатії оцінювали скарги, дані клінічного огляду та інструментального обстеження. Бралися до уваги основні показники нервової провідності при визначенні поліневропатичних розладів, а саме: peroneal motor nerve conduction velocity (PMNCV), sensory nerve action potential (SNAP) литкового нерва, sensory nerve conduction velocity (SNCV) литкового нерва. **Результати.** Було виявлено залежність показників нервової провідності від ступеня вираженості поліневропатії, показник моторної провідності PMNCV був найнижчим у групі із вираженою поліневропатією. Також була встановлена залежність рівня сенсорних показників SNAP та SNCV від вираженості поліневропатії, швидкість нервової провідності зменшується при більшій її вираженості. Встановлено вплив вираженості поліневропатії на больову чи безбольову форму. Серед пацієнтів із вираженою поліневропатією частіше спостерігалася больова форма. Не було встановлено взаємозв'язку між впливом потреби в інсулінотерапії на больову чи безбольову форму поліневропатії. **Висновки.** Показники нервової провідності залежать від ступеня вираженості поліневропатії. Наявність та вираженість больового синдрому прямо залежить від вираженості поліневропатії. Потреба у додатковому введенні інсуліну впливає на сенсорні показники, проте не має впливу на розвиток больової форми поліневропатії.

Ключові слова: цукровий діабет; діабетична поліневропатія; нервова провідність; інсулінозалежність

Вступ

Цукровий діабет є однією з найбільших глобальних проблем охорони здоров'я, що накладає значний тягар на громадське здоров'я та соціально-економічний розвиток.

За сучасними оцінками, у світі налічується більше ніж 450 мільйонів людей з діабетом. Очікується, що до

2045 року кількість зросте до 690 мільйонів. Стверджується, що майже половині всіх людей, що живуть з діабетом (49,7%), не встановлено діагноз [1].

Недостатня діагностика діабету призводить до того, що більшість ускладнень, як-от діабетична поліневропатія, ретинопатія, нефропатія, виявляються на пізніх стадіях, що негативно впливає на процес лікування.

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

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

Для кореспонденції: Орос Михайло Михайлович, доктор медичних наук, професор, кафедра неврології, нейрохірургії та психіатрії, медичний факультет, Ужгородський національний університет, пл. Народна, 1, м. Ужгород, 88000, Україна; e-mail: mihoros@meta.ua

For correspondence: Mykhailo Oros, MD, PhD, Professor, Department of neurology, neurosurgery and psychiatry, medical faculty, Uzhhorod National University, Narodna sq., 1, Uzhhorod, 88000, Ukraine; e-mail: mihoros@meta.ua

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

Діабетична поліневропатія (ДПН) є одним з найпоширеніших ускладнень діабету як типу 1, так і типу 2 і, за різними даними, зустрічається у 30–50 % пацієнтів [1, 2].

Наслідки поліневропатії, як-от невропатичний біль, порушення чутливості у кінцівках, формування діабетичної стопи з подальшою ампутацією нижніх кінцівок, суттєво впливають на якість життя пацієнтів та підсилюють значний особистісний, соціальний та фінансовий тягар, створений діабетом. Так, невропатичний біль має суттєвий вплив на якість життя, впливає на функціональність та психологічний стан хворого [3]. Водночас ДПН є основною причиною виразки стопи і зумовлює до 50–75 % усіх нетравматичних ампутацій стопи із суттєвим показником смертності протягом наступних 5 років [4, 5].

Часто ДПН діагностується на пізній стадії, коли зміни уже необоротні, що призводить до значних складнощів у лікуванні та профілактиці подальших ускладнень. Причиною цього є відсутність вчасного систематичного скринінгу, що міг би виявляти ускладнення на більш ранніх стадіях [6, 7].

Стає очевидним, що порівняно з успіхом таких скринінгових методів, як конфокальна мікроскопія роگیвки (ССМ) для оцінки мікроангіопатії очей при діабеті, існує незадоволена потреба в об'єктивному надійному способі для раннього виявлення ДПН. Клінічні тести, зокрема кількісна оцінка чутливості (QST), Neuropathy Disability Score (NDS) та Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI), монофіламентний тест, часто є суб'єктивними та не дають можливості коректно оцінити стан ушкоджених нервів та порушення їх функції [8].

Біопсія шкіри водночас є дорогою інвазивною процедурою, яку неможливо інтегрувати як скринінговий метод діагностики.

Саме тому оцінка нервової провідності — електронейрографія вийшла на перше місце та стала золотим стандартом у діагностиці ДПН через очевидні переваги щодо об'єктивності, чутливості, неінвазивності та малого коефіцієнта варіації отриманих результатів. Проте залишається відкритим питання, чи можна використовувати оцінку нервової провідності як самостійний скринінговий метод, чи варто інтерпретувати його в контексті більш широкої діагностики інших метаболічних порушень, зумовлених діабетом [9, 10].

ДПН у першу чергу вражає дрібні немієлінізовані та тонко-мієлінізовані волокна С- та А δ -типу, що забезпечують сприйняття температури та болю, автономну регуляцію [14]. Їх ураження є ключовим фактором у формуванні діабетичної стопи. Ушкодження дрібних волокон передують ураженню великих нервів, а невиражена дегенерація нервових волокон спостерігається і на стадії предіабету [17].

Вважається, що основну роль у розвитку ДПН відіграє агресивна дія хронічної гіперглікемії [15]. Гіперглікемія змінює метаболізм нерва у декількох напрямках. Накопичення глюкози і фруктози в периферичних

нервах, одночасно з ішемією, зумовленою ангіопатією та виснаженням ферментів, необхідних для окиснення глюкози, лежать в основі активації альтернативних шляхів метаболізму глюкози — поліолового, гексозамінового та пентозного. Шляхом конкурентного інгібування таурину та міоїнозиту і підвищення активності сорбітолового шляху та збільшення експресії цитокінів порушуються різні ланки функціонування нервової клітини, що веде до порушення проведення нею імпульсу та подальшого руйнування [16].

Відповідно, посилений контроль рівня глікемії суттєво знижує ризик розвитку ДПН у пацієнтів з ЦД типу 1 порівняно зі стандартним лікуванням.

Натомість такий спосіб корекції гіперглікемії не мав статистично значимих результатів у пацієнтів з ЦД типу 2, що може вказувати на більшу багатофакторність розвитку ДПН у цієї групи пацієнтів [12]. Патогенез ДПН складний та переплітається з іншими метаболічними порушеннями, зумовленими розвитком діабету, як-от збільшення рівня холестерину, тригліцеридів, метаболічним синдромом [11].

До прикладу, високий індекс маси тіла та гіпертригліцеридемія є значними факторами ризику формування ДПН у пацієнтів з ЦД типу 2 незалежно від контролю рівня глюкози [13].

Чимало досліджень намагались виявити фактори, що впливають на ризик розвитку ДПН, та біомаркери, які можна використати як скринінговий метод для оцінки прогресування. Вівся пошук як біохімічних показників, що вказували на ризик розвитку та прогресування ДПН, так і результатів оцінки нервової провідності, які можна використати у тому ж контексті. Однак значення зв'язків між цими різними методами та їхніми параметрами не було визначено в існуючих дослідженнях.

Таким чином, дослідження, які будуть включати порівняння та оцінку вказаних методів обстеження, можуть розкрити нові шляхи раннього виявлення ДПН, а також виявити групи пацієнтів високого ризику, які потребують корекції наявних порушень для запобігання їх прогресуванню.

Мета: визначити вплив вираженості поліневропатії та потреби в додатковому введенні інсуліну у пацієнтів із ЦД типу 2 на показники нервової провідності та розвиток больового синдрому.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось на базі неврологічного та ендокринологічного відділень КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака» ЗОР у період з серпня 2022 р. по травень 2023 р. Було обстежено 80 пацієнтів з цукровим діабетом типу 2, серед них 49 (61,3 %) чоловіків та 31 (38,7 %) жінка. Середній вік — $53,70 \pm 7,64$ року.

За допомогою критерію Шапіро — Уїлка та графіка Q-Q перевірялася правильність розподілу пацієнтів. Усі пацієнти (n = 80) були розділені на 4 групи залежно від вираженості поліневропатії, а саме: виражена (група 1), помірна (група 2), легка (група 3), немає (група 4).

па 4), що визначалося за допомогою Toronto clinical neuropathy score.

У групу із вираженою поліневропатією ввійшли 29 пацієнтів (36,7 %), помірна поліневропатія була наявна у 22 пацієнтів (27,8 %), легка — у 18 пацієнтів (21,5 %), без невропатії — 11 (13,9 %). Середній вік пацієнтів у групі 1 становив $56,00 \pm 6,29$, у групі 2 — $52,40 \pm 7,81$, у групі 3 — $54,00 \pm 6,11$, у групі 4 — $49,7 \pm 11,0$, а середня тривалість захворювання по групах відповідно $11,2 \pm 5,9$, $7,45 \pm 4,15$, $8,06 \pm 5,87$, $8,27 \pm 4,47$. Індекс маси тіла (ІМТ) у групах 1, 2, 3 та 4 був відповідно $29,30 \pm 4,57$, $30,50 \pm 4,25$, $31,20 \pm 4,88$ та $30,70 \pm 4,54$, а глікозильований гемоглобін (HbA1c) — $9,94 \pm 2,19$, $9,89 \pm 2,33$, $8,14 \pm 1,41$, $8,42 \pm 1,38$. Рівень тригліцеридів по групах становив $1,61 \pm 0,98$, $2,25 \pm 1,45$, $1,85 \pm 0,80$, $2,11 \pm 0,64$ відповідно до порядковості груп, а загального холестерину — $4,91 \pm 1,44$, $5,34 \pm 1,80$, $5,61 \pm 1,50$, $4,92 \pm 1,50$. Ще одним показником, який був врахований для характеристики груп, була ШКФ, яка для досліджуваних груп становила $85,1 \pm 18,8$, $86,6 \pm 19,6$, $81,0 \pm 15,0$ та $92,9 \pm 19,6$. За рівнем С-пептиду визначалась потреба в інсулінотерапії для груп пацієнтів, яка становила для групи 1 — 20 пацієнтів (42,6 %), для групи 2 — 13 пацієнтів (27,7 %), для групи 3 — 9 (19,1 %) та для групи 4 — 5 пацієнтів (10,6 %).

Перед початком дослідження пацієнти були ознайомлені з метою та умовами проведення даної роботи. Усі обстежувані підписали інформовану згоду щодо

проведення діагностичних процедур, методика проведення яких відповідала вимогам Гельсінської декларації прав людини 1975 року та її переглянутої версії 1983 року, а також Європейській конвенції з прав людини та біомедицини і законодавства України.

У це дослідження включалися пацієнти віком 18–70 років із встановленим діагнозом цукрового діабету типу 2. Критеріями виключення були зловживання токсичними речовинами та алкоголем, автоімунні, онкологічні процеси та вірусні гепатити в анамнезі.

Усім обстеженим проводили загальноклінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні дослідження. При антропометричному дослідженні визначали зріст та масу, в подальшому розраховували ІМТ згідно з формулою $ІМТ = m/h^2$ (кг/м²), де m — маса тіла в кілограмах, h — висота тіла в метрах.

Усім досліджуваним пацієнтам проведено загальноклінічні та біохімічні лабораторні дослідження, які вказують на функціональний стан кровотворної системи, печінки, нирок, жирового та вуглеводного обміну.

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) визначалася за допомогою калькулятора СКД-ЕРІ, що враховує рівень креатиніну (в мкмоль/л), вік пацієнта, стать та расу.

Для верифікації діагнозу ДПН звертали увагу на характер скарг, дані клінічного огляду та інструментального обстеження. За допомогою Toronto clinical neuropathy score встановлено наявність поліневропатії

Таблиця 1. Характеристика досліджуваних груп

Демографічні, антропометричні та клініко-лабораторні показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Відмінність між групами
Стать, n (%)					
Чоловіча	17 (34,7)	13 (26,5)	11 (22,4)	8 (16,3)	$\chi^2 = 0,73$, $p = 0,86$
Жіноча	12 (38,7)	9 (29,0)	7 (22,6)	3 (9,7)	
Разом	29 (36,7)	22 (27,8)	18 (21,5)	11 (13,9)	
Вік, роки	$56,00 \pm 6,29$	$52,40 \pm 7,81$	$54,00 \pm 6,11$	$49,7 \pm 11,0$	$F = 1,74$, $p = 0,18$
Стаж хвороби, роки	$11,2 \pm 5,9$	$7,45 \pm 4,15$	$8,06 \pm 5,87$	$8,27 \pm 4,47$	$F = 2,47$, $p = 0,079$
ІМТ, кг/м ²	$29,30 \pm 4,57$	$30,50 \pm 4,25$	$31,20 \pm 4,88$	$30,70 \pm 4,54$	$F = 0,69$, $p = 0,56$
HbA1c, %	$9,94 \pm 2,19$	$9,89 \pm 2,33$	$8,14 \pm 1,41$	$8,42 \pm 1,38$	$\chi^2 = 12,5$, $p = 0,006$
Тригліцериди, ммоль/л	$1,61 \pm 0,98$	$2,25 \pm 1,45$	$1,85 \pm 0,80$	$2,11 \pm 0,64$	$\chi^2 = 6,75$, $p = 0,08$
Холестерин, ммоль/л	$4,91 \pm 1,44$	$5,34 \pm 1,80$	$5,61 \pm 1,50$	$4,92 \pm 1,50$	$\chi^2 = 2,08$, $p = 0,56$
ШКФ, мл/хв	$85,1 \pm 18,8$	$86,6 \pm 19,6$	$81,0 \pm 15,0$	$92,9 \pm 19,6$	$F = 1,0$, $p = 0,4$
Потреба в інсулінотерапії, n (%)					
Так	20 (42,6)	13 (27,7)	9 (19,1)	5 (10,6)	$\chi^2 = 2,62$, $p = 0,45$
Ні	9 (27,3)	9 (27,3)	9 (27,3)	6 (18,2)	

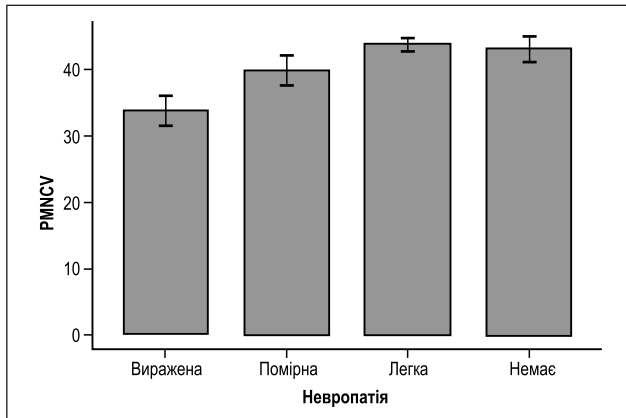


Рисунок 1. Залежність PMNCV від вираженості поліневропатії

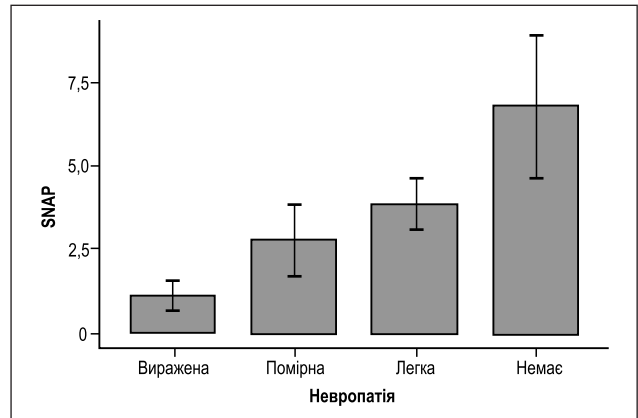


Рисунок 2. Залежність SNAP від вираженості поліневропатії

та ступінь її вираженості, оцінювалися 15 суб'єктивних та об'єктивних показників поліневропатії з максимальним балом 19. За кількістю набраних балів визначався ступінь вираженості поліневропатії: 0–5 вказувало на відсутність поліневропатії, 6–8 — легка поліневропатія, 9–11 — помірна поліневропатія, ≥ 12 — виражена поліневропатія.

За допомогою апарата «Нейро-МВП-Микро» проводилося електронейроміографічне дослідження. У нашому дослідженні бралися до уваги основні показники нервової провідності при визначенні поліневритичних розладів, а саме: peroneal motor nerve conduction velocity (PMNCV), sensory nerve action potential (SNAP) литкового нерва, sensory nerve conduction velocity (SNCV) литкового нерва.

Аналіз та обробка даних проводилися за допомогою комп'ютерної програми Jamovi, version 2.3.26.0 для IOS. Клінічні та демографічні показники визначалися як номінальні ознаки і порівнювалися між групами за допомогою критерію χ^2 . Для відносних та порядкових ознак спочатку вивчалася відповідність нормальності розподілу і застосовувався однофакторний дисперсійний аналіз (One way ANOVA) у разі відповідності або критерій Краскела — Уолліса у разі відхилення розподілу ознаки від нормального.

Результати

При порівнянні груп між собою було виявлено залежність показників нервової провідності від ступеня вираженості поліневропатії.

Показник моторної провідності PMNCV був найнижчим у групі із вираженою поліневропатією і становив $33,7 \pm 12,3$ м/с. У групі із помірною поліневропатією цей показник був вищим і становив $39,9 \pm 10,5$ м/с. Водночас найвищим і майже на однаковому рівні цей самий показник був у групі з легкою поліневропатією та в групі без поліневропатії, становивши $43,80 \pm 3,49$ та $43,20 \pm 6,12$ м/с відповідно, $p = 0,004$ (рис. 1).

При вивченні сенсорних показників SNAP та SNCV також була виявлена залежність рівня провідності від вираженості поліневропатії. У групі 1 рівень SNAP становив $1,14 \pm 2,67$ мВ, у групі 2 — $2,82 \pm 5,45$ мВ, у групі 3 — $3,88 \pm 3,36$ мВ та в групі 4 — $6,80 \pm 6,98$ мВ із статистично значимою різницею, $p = 0,00016$ (рис. 2). Рівень SNCV між групами був відповідно $6,98 \pm 12,30$ м/с, $17,6 \pm 20,2$ м/с, $33,2 \pm 24,2$ м/с та $43,0 \pm 22,4$ м/с, що також вказує на зниження швидкості нервової провідності залежно від вираженості поліневропатії із статистично значимою різницею, $p = 0,00001$ (рис. 3).

Встановлено вплив вираженості поліневропатії на больову чи безбольову форму. Серед пацієнтів із вира-

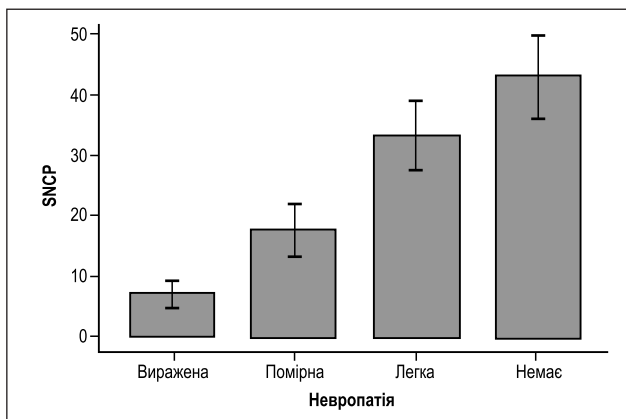


Рисунок 3. Залежність SNCV від вираженості поліневропатії

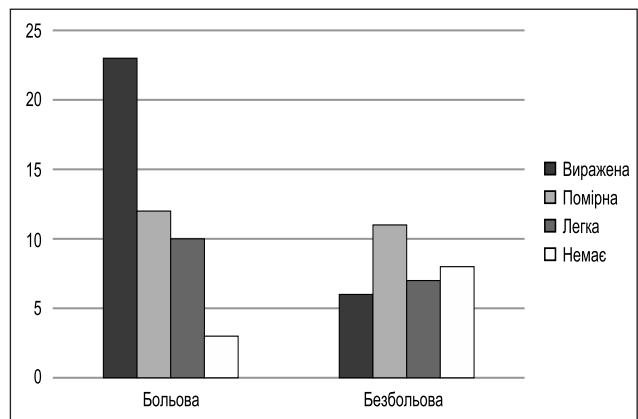


Рисунок 4. Порівняння груп пацієнтів залежно від форми поліневропатії

Таблиця 2. Результати показників провідності у пацієнтів із потребою в інсулінотерапії та без неї

Показник провідності	Потреба в інсулінотерапії	Без потреби в інсулінотерапії	Відмінність між групами
PMNCV, м/с	39,60 ± 9,66	38,1 ± 11,6	U = 734, p = 0,69
SNAP, мВ	1,73 ± 3,15	4,77 ± 6,02	U = 516, p = 0,001
SNCV, м/с	12,9 ± 18,3	31,4 ± 24,5	U = 467, p = 0,0003

женою поліневропатією частіше спостерігалася больова форма, тоді як у групі 4 частка пацієнтів із болем у стопах була найнижчою із статистично значимим результатом ($p = 0,018$) (рис. 4).

Також у нашій роботі ми порівняли вплив потреби в інсулінотерапії на показники нервової провідності (табл. 2). Отримані дані показали майже однаковий рівень PMNCV у порівнюваних групах: для пацієнтів, що потребують додаткового введення інсуліну, середній показник становив $39,60 \pm 9,66$ м/с, а для групи без потреби в інсулінотерапії — $38,1 \pm 11,6$, але без статистичної значимості, $p = 0,69$. Сенсорні показники мали більшу відмінність. Так, SNAP у групі пацієнтів із потребою в інсулінотерапії становив $1,73 \pm 3,15$ мВ, а у групі без потреби — $4,77 \pm 6,02$ ($p = 0,001$); а для SNCV відповідно $12,9 \pm 18,3$ м/с та $31,4 \pm 24,5$ м/с ($p = 0,0003$).

Що ж до впливу потреби в інсулінотерапії на больову чи безбольову форму поліневропатії, то в нашій роботі не встановлено взаємозв'язку між порівнюваними параметрами — $\chi^2 = 0,138$, $p = 0,71$.

Обговорення

Виявлені в ході проведеного дослідження результати важливі з точки зору розширення розуміння взаємозв'язку між показниками нервової провідності та ступенем вираженості поліневропатії. Отримані дані підтверджують, що існує пряма кореляція між вираженістю поліневропатії та швидкістю нервової провідності.

На основі результатів дослідження виявлено, що показник моторної провідності PMNCV має обернену залежність від ступеня вираженості поліневропатії. Група пацієнтів з вираженою поліневропатією має найнижчі показники, що свідчить про значний вплив цієї патології на функцію периферичних нервів при пізніх стадіях захворювання. Водночас пацієнти з легкою поліневропатією та без поліневропатії мають схожий рівень моторної провідності. Це може вказувати на потенційну оборотність процесів ушкодження моторних волокон на ранніх стадіях поліневропатії.

Подібні закономірності спостерігаються і щодо сенсорної провідності. Показники SNAP та SNCV також продемонстрували статистично значущий спад швидкості нервової провідності при збільшенні вираженості поліневропатії.

Дослідження також вказує на важливість подальшого вивчення залежності між потребою в інсулінотерапії та формою ДПН, оскільки в цьому аспекті поки що не було виявлено взаємозв'язку. Хоча аналіз показників PMNCV не виявив статистичної значущості між пацієнтами з потребою в інсулінотерапії та без неї, сенсорні показники SNAP та SNCV демонструють певний вплив цієї терапії на сенсорну функцію нервів. Це може бути пов'язано з більш інтенсивним впливом гіперглікемії та інших метаболічних змін на дрібні немієлінізовані та тонко-мієлінізовані волокна C- та Ad-типу.

Не менш важливою є спостережена залежність між вираженістю поліневропатії та інтенсивністю больового синдрому. Больова форма поліневропатії спостерігалася частіше серед пацієнтів із вираженою ДПН. Ці дані акцентують необхідність додаткового дослідження механізмів больового синдрому при поліневропатії.

Отже, отримані результати дослідження дозволяють глибше зрозуміти залежність між показниками нервової провідності та ступенем вираженості ДПН, а також вказують на потребу подальших досліджень для розкриття механізмів цієї взаємодії та можливих терапевтичних підходів для зменшення її впливу на функцію нервової системи.

Отже, отримані результати дослідження дозволяють глибше зрозуміти залежність між показниками нервової провідності та ступенем вираженості ДПН, а також вказують на потребу подальших досліджень для розкриття механізмів цієї взаємодії та можливих терапевтичних підходів для зменшення її впливу на функцію нервової системи.

Висновки

Показники нервової провідності залежать від вираженості поліневропатії. Прогресування поліневропатії погіршує показники нервової провідності. Больова чи безбольова форма залежить від вираженості поліневропатії із збільшенням частки пацієнтів із больовою формою у бік вираженої поліневропатії. Потреба у додатковому введенні інсуліну впливає на сенсорні показники, на що вказують гірші показники провідності із статистичною значимістю, та не впливає на показники моторної провідності. Потреба в інсулінотерапії не має впливу на розвиток больової форми поліневропатії.

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

Список літератури

1. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S., Huang Y., da Rocha Fernandes J.D., Ohlrogge A.W., Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018. 138. 271-281.
2. Boulton A.J. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005. 28. 956-962.
3. Attal N., Lanteri-Minet M., Laurent B., Fermanian J., Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: Results of a French nationwide survey. *Pain.* 2011. 152. 2836-2843.
4. Vinik A.I. Management of neuropathy and foot problems in diabetic patients. *Clin. Cornerstone.* 2003. 5. 38-55.

5. Torrance N., Elliott A.M., Lee A.J., Smith B.H. Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality. A cohort record linkage study. *Eur. J. Pain.* 2010. 14. 380-386.
6. Hsu W.C. et al. Somatic neuropathy is an independent predictor of all- and diabetes-related mortality in type 2 diabetic patients: a population-based 5-year follow-up study (KCIS No. 29). *Eur. J. Neurol.* 2012. 19(9). 1192-1198.
7. Soedamah-Muthu S. et al. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB prospective complications study (PCS). *Diabetes Care.* 2008. 31. 1360-1366.
8. Won J.C., Park T.S. Recent advances in diagnostic strategies for diabetic peripheral neuropathy. *Endocrinol. Metab.* 2016. 31(2). 230-238.
9. Petropoulos I.N. et al. Diagnosing diabetic neuropathy: something old, something new. *Diabetes Metab. J.* 2018. 42(4). 255-269.
10. Perkins B., Bril V. Electrophysiologic testing in diabetic neuropathy. *Handb. Clin. Neurol.* 2014. 126. 235-248.
11. Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S.E.M., Ward J.D., Manes C., Ionescu-Tirgoviste C., et al. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. *N. Engl. J. Med.* 2005. 352. 341-350.
12. Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L., Hughes R.A.C. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. 6. CD007543.
13. Smith A.G., Singleton J.R. Obesity and hyperlipidemia are risk factors for early diabetic neuropathy. *J. Diabetes Complicat.* 2013. 27. 436-442.
14. Feldman E.L., Callaghan B.C., Pop-Busui R., Zochodne D.W., Wright D.E., Bennett D.L., et al. Diabetic neuropathy. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019. 5. 41.
15. Dyck P.J., Clark V.M., Overland C.J., et al. Impaired glycemia and diabetic polyneuropathy: the OCIG Survey. *Diabetes Care.* 2012. 35. 3.
16. Becic F., Kapic E. Pharmacological significance of alpha lipoic acid in up to date treatment of diabetic neuropathy. *Med. Arh.* 2008. 62. 2.
17. Callaghan B.C., Cheng H.T., Stables C.L., Smith A.L., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol.* 2012. 11. 521-534.

Отримано/Received 05.08.2023

Рецензовано/Revised 11.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 18.09.2023 ■

Information about authors

Andriy Sabovchuk, Department of neurology, neurosurgery and psychiatry, medical faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: andriy.sabovchuk@uzhnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5607-5883>

Mykhailo Oros, MD, PhD, Professor, Department of neurology, neurosurgery and psychiatry, medical faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: mihoros@meta.ua

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

A. Ya. Sabovchuk^{1, 2}, M.M. Oros¹

¹Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

²MNPE "A. Novak Transcarpathian Regional Clinical Hospital" of the TRC, Uzhhorod, Ukraine

The effect of polyneuropathy severity on nerve conduction and pain syndrome in patients with type 2 diabetes

Abstract. Background. The article examines the relationship between nerve conduction indicators and polyneuropathy severity in patients with type 2 diabetes. The influence of polyneuropathy severity on nerve conduction was studied, as well as the effect of insulin therapy on these indicators. Objective: to determine the influence of polyneuropathy severity and the need for additional insulin administration in patients with type 2 diabetes on nerve conduction indicators and the development of pain syndrome. **Materials and methods.** Eighty patients with type 2 diabetes were examined, 49 men and 31 women. All of them underwent general clinical and biochemical laboratory tests to evaluate the hematopoietic system, liver, kidneys, fat and carbohydrate metabolism. The need for insulin therapy was assessed by the C-peptide level. To verify the diagnosis of diabetic polyneuropathy, complaints, clinical and instrumental examination data were evaluated. The main indicators of nerve conduction were taken into account when determining polyneuritis disorders, namely: peroneal motor nerve conduction velocity, sensory nerve action potential of the sural nerve, sensory nerve conduction

velocity of the sural nerve. **Results.** A dependence of nerve conduction on polyneuropathy severity was revealed, peroneal motor nerve conduction velocity was the lowest in the group with severe polyneuropathy. A correlation was also found between the levels of sensory indicators (sensory nerve action potential and sensory nerve conduction velocity) and polyneuropathy severity, nerve conduction velocity decreases with an increase in the latter. The influence of polyneuropathy severity on the painful or painless form has been found. Among patients with severe polyneuropathy, the painful form was observed more often. No relationship was found between the need for insulin therapy and the painful or painless form of polyneuropathy. **Conclusions.** Indicators of nerve conduction depend on polyneuropathy severity. The presence and severity of pain syndrome directly depends on polyneuropathy severity. The need for additional insulin administration affects sensory indicators but has no effect on the development of the painful form of polyneuropathy. **Keywords:** diabetes; diabetic polyneuropathy; nerve conduction; insulin dependence

УДК 616.8-009.6/.8:616.839:616.833.2]-06:616.342-002.44-036.11/.12-036.8-07:159.9

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.6.2023.1017>

Ткаченко О.В., Демидас О.В.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Деякі неврологічні й лабораторні показники при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки в стадії загострення залежно від наявності в пацієнтів *Helicobacter pylori*

Резюме. Соматоневрологічні й психосоматичні взаємозв'язки є невід'ємною частиною патофізіологічних механізмів при численних захворюваннях. Наведено результати одного з фрагментів комплексного клініко-параклінічного дослідження показників стану нервової системи при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки (ВХ ДПК) у стадії загострення, метою якого було визначення впливу наявності в пацієнтів *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) на неврологічні й лабораторні показники. Обстежено 60 осіб, середній вік яких становив $39,80 \pm 1,29$ року. Пацієнти були поділені на дві групи за ознакою наявності чи відсутності у них інфекції *H.pylori*. Комплекс обстеження включав: аналіз скарг за розробленим опитувальником, обстеження неврологічного статусу, аналіз вегетативної дисфункції (за опитувальником О.М. Вейна), лабораторне дослідження загального аналізу крові, С-реактивного білка, рівня загального холестерину, сечовини й креатиніну крові, розрахунок індексів NLR і PLR. Для обробки даних були використані відповідні статистичні методи. Встановлено, що скарги на головний біль, запаморочення та парестезії, а також астенодепресивний синдром і синдром полінейропатії різного ступеня вираженості з різним набором клінічних проявів вірогідно частіше ($p < 0,05$) були в пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення за наявності в них *H.pylori*. При ВХ ДПК у стадії загострення симпатикотонія вірогідно частіше, а ейтонія — вірогідно рідше мала місце в інфікованих *H.pylori* пацієнтів. Вірогідно частіше за наявності в обстежених *H.pylori* зустрічався підвищений рівень С-реактивного білка. Виявлені неврологічні й лабораторні особливості вказують на ймовірне патофізіологічне значення *H.pylori* в соматоневрологічних взаємозв'язках, зокрема при ВХ ДПК.

Ключові слова: клініко-неврологічні характеристики; виразкова хвороба дванадцятипалої кишки; *Helicobacter pylori*; вегетативна дисфункція; лабораторні показники

Вступ

Психосоматичні і соматоневрологічні взаємозв'язки є невід'ємною частиною патофізіологічних механізмів як при соматичних, так і при неврологічних захворюваннях [1–4].

Відомо про участь нервової системи у виникненні виразкової хвороби дванадцятипалої кишки (ВХ ДПК). Також серед основних причин розвитку виразкової хвороби та хронічного гастриту розглядається наявність у мікробіомі людини грамнегативної мікроаерофільної

бактерії *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) [5, 6], яка є в мікробіомі в майже половини населення земної кулі [7, 8].

Досліджується гіпотеза, що наявність інфекції *H.pylori* може бути фактором ризику не тільки щодо захворювань шлунка, але й щодо позашлункових захворювань [7, 9, 10]. Наявна інформація стосовно впливу *H.pylori* на функціонування нервової системи і її патологію є нечисленною. Так, інфікованість *H.pylori* пов'язують з її можливим негативним впливом на нервову систему, наприклад, шляхом участі

в розвитку нейродегенеративних процесів [11], зокрема хвороби Альцгеймера [12]. Деякі дослідження припускають зв'язок серопозитивності щодо *H.pylori* зі збільшенням ризику інсульту [13–15], але ці дані є суперечливими [16].

Попри зазначені асоціації, бактерія *H.pylori* часто знаходиться в організмі людини, не викликаючи захворювання, тому було припущено, що вона також може відігравати і позитивну роль для здоров'я, і це знайшло своє підтвердження. Так, наприклад, є інформація про можливий протекторний вплив *H.pylori* щодо деяких захворювань, наприклад запальних захворювань кишечника [17, 18], астми, алергій і низки інших захворювань [19, 20].

З огляду на те, що в патофізіологічних механізмах при ВХ ДПК бере участь як *H.pylori*, так і вегетативна нервова система (ВНС), актуальним залишається вивчення можливого впливу інфікованості *H.pylori* на нервову систему, зокрема на розвиток вегетативної дисфункції, як одного з механізмів опосередкованої дії. Вплив *H.pylori* на нервову систему може бути пов'язаний з цілою низкою факторів, зокрема прямою нейротоксичною дією, активацією запальних процесів у структурах нервової системи, дефіцитом мікроелементів тощо. Імовірно є вплив на нервову систему дисфункціональних станів у травній і кровоносній системах, виникнення яких пов'язано з *H.pylori*. Вегетативний дисбаланс, у свою чергу, справляє дію на моторику шлунково-кишкового тракту, кислотність шлункового соку, кровотік у слизовій оболонці тощо, впливаючи таким чином на перебіг захворювання [21].

З огляду на зазначене зберігається актуальність досліджень ролі *H.pylori* в патогенетичних механізмах патологій, у яких бере участь нервова система, зокрема ВХ ДПК. Це обумовило доцільність проведення комплексного клініко-неврологічного й параклінічного дослідження з аналізом низки кореляційних соматоневрологічних і психосоматичних взаємозв'язків при ВХ ДПК. Подано результати одного з фрагментів комплексного клініко-параклінічного дослідження показників стану нервової системи при ВХ ДПК, що стосується клініко-неврологічних і лабораторних особливостей в стадії загострення ВХ ДПК залежно від наявності в пацієнтів *H.pylori*.

Мета: дослідження впливу на клініко-неврологічні й лабораторні показники наявності *H.pylori* при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки в стадії загострення.

Матеріали та методи

Проведено комплексне клініко-неврологічне і параклінічне обстеження 60 пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення. Пацієнти проходили обстеження і лікування у відділенні гастроентерології та центрі шлунково-кишкових кровотеч Київської міської клінічної лікарні № 12, яка є клінічною базою кафедри неврології № 2 Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика. Вік обстежених осіб був від 25 до 60 років. Середній вік пацієнтів становив $39,80 \pm 1,29$ року.

Серед обстежених переважали чоловіки — 43 (71,7 %), жінок було відповідно 17 (28,3 %). Пацієнти з ВХ ДПК у стадії загострення були поділені на дві групи за ознакою наявності («+») чи відсутності («-») інфекції *Helicobacter pylori*: 1-ша група — з *H.pylori* «+», 2-га група — з *H.pylori* «-». Усім обстеженим було проведено езофагогастроудоденоскопію з виконанням експрес-діагностики *H.pylori* (швидкий уреазний тест).

Обстежені пацієнти пройшли опитування з використанням спеціально розробленого опитувальника, за результатами якого було проаналізовано основні скарги, зокрема пов'язані з вегетативною дисфункцією. Було проведено детальне обстеження неврологічного статусу з дослідженням координаторної сфери, визначенням стану черепних нервів, пірамідних та екстрапірамідних порушень, а також чутливих розладів.

Дослідження вегетативних функцій включало використання спеціального опитувальника з оцінкою в балах вегетативних суб'єктивних і об'єктивних ознак (Вейн О.М., 2000) для виявлення вегетативних порушень і визначення ступеня вираженості вегетативної дисфункції. Тест суб'єктивної оцінки вегетативного статусу заповнювався обстежуваним. Наявність ознак оцінювалась відповідною кількістю балів. У нормі загальна сума балів не перевищувала 15, більша кількість балів свідчила про наявність синдрому вегетативної дисфункції. Результат понад 30 балів оцінювався як наявність виражених вегетативних розладів. Тест об'єктивної оцінки вегетативного статусу, який заповнював лікар, також передбачав оцінювання ознак відповідними балами. Сума балів понад 25 свідчила про наявність синдрому вегетативної дисфункції, а суму понад 50 балів оцінювали як наявність виражених вегетативних розладів.

Клініко-лабораторне обстеження включало дослідження показників загального аналізу крові, визначення С-реактивного білка, рівня загального холестерину, сечовини і креатиніну в крові, розрахунок індексу співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (NLR) і показника відношення тромбоцитів до лімфоцитів (PLR).

Дані обчислені з використанням пакета програм для обробки й аналізу статистичної інформації Statistica 6.0. Кореляційний аналіз здійснювали за допомогою критерію Спірмена. Залежно від величини кореляції слабким вважали зв'язок при $r < 0,3$ – $0,5$, помірним — при $r = 0,5$ – $0,7$ і сильним — при $r > 0,7$. Напрямок виявленого зв'язку визначався позитивним або негативним знаком коефіцієнта кореляції. При порівнянні даних в групах використовували критерій Стюдента. Відмінності вважали значущими при $p < 0,05$.

Результати

За результатами аналізу даних опитування було виділено більш часті неврологічні й психосоматичні скарги в пацієнтів з ВХ ДПК залежно від наявності в пацієнтів *H.pylori* (рис. 1).

Виявлено суттєву частоту скарг з боку серцево-судинної системи (періодичний біль у ділянці серця, відчуття перебоїв, відчуття серцебиття). Скарги на біль у

грудному відділі хребта відзначали 23 (76,6 %) пацієнти першої групи і 21 (70%) пацієнт другої групи.

Встановлено статистично значущу різницю між 1-ю та 2-ю групами за частотою виникнення скарг на головний біль, запаморочення і парестезії ($p < 0,05$). Зазначені скарги вірогідно частіше зустрічались у пацієнтів з *H.pylori* «+», ніж у пацієнтів *H.pylori* «-» ($p < 0,05$). Скарги на головний біль мали 29 (96,6 %) пацієнтів першої та 18 (60 %) пацієнтів другої групи, скарги на запаморочення — 19 (63,3 %) і 10 (33,3 %) пацієнтів відповідно, а скарги на парестезії — 18 (60 %) і 9 (30 %) пацієнтів відповідно.

За даними обстеження неврологічного статусу, порушення з боку центральної нервової системи проявлялись у вигляді вестибуло-мозочкового синдрому в 11 (36,6 %) пацієнтів першої групи та 12 (40 %) — другої, екстрапірамідних розладів — у 5 (16,6 %) пацієнтів першої групи та 4 (13,3 %) — другої, ознак пірамідної дисфункції — у 12 (40 %) пацієнтів першої групи та 10 (33,3 %) — другої. Між групами статистично значущих відмінностей щодо зазначених неврологічних розладів не виявлено.

У 24 (80 %) пацієнтів першої групи та 12 (43,3 %) пацієнтів другої групи було виявлено ті чи інші клінічні ознаки синдрому полінейропатії з різним ступенем вираженості. Різниця між 1-ю та 2-ю групами за частотою наявності синдрому полінейропатії була статистично значущою ($p < 0,05$). Тобто синдром полінейропатії різного ступеня вираженості з різним набором клінічних проявів зустрічався вірогідно частіше в пацієнтів з ВХ ДПК *H.pylori* «+».

У 22 (73,3 %) пацієнтів першої групи та 23 (76,6 %) — другої групи було виявлено гіперестезію в дерматоммах D7-D11. У 20 (66,7 %) хворих першої групи та 21 (70 %) — другої було виявлено болючість паравертебральних точок у нижньогрудному відділі хребта.

На підставі аналізу скарг і неврологічного статусу у хворих з ВХ ДПК було діагностовано: астеновегетативний синдром — у 28 (92 %) пацієнтів першої групи та 27 (90 %) — другої групи, астенодепресивний — у 19 (63,3 %) пацієнтів першої та 9 (30 %) — другої групи.

При оцінці за суб'єктивною шкалою опитувальника Вейна вегетативна дисфункція була виявлена у 26 (89 %) пацієнтів першої групи та 20 (86,6 %) — другої. Середнє значення кількості балів, отриманих при опитуванні в пацієнтів в обох групах, відповідало наявності вегетативної дисфункції. Вірогідної відмінності між групами не було (табл. 1).

Симптоми вегетативної дисфункції за опитувальником об'єктивної оцінки виявлені у 26 (86,6 %) пацієнтів першої групи та 21 (70 %) — другої групи. Загальна середня сума балів в обох групах вказувала на наявність вегетативної дисфункції. Відмінність між групами не була статистично значущою.

При оцінці вегетативного тону в першій групі ознаки об'єктивної і суб'єктивної оцінки відповідали симпатикотонії у 21 (72 %) пацієнта, ваготонії — у 5 (17 %) та ейтонії — у 4 (11 %) обстежених. У другій групі симпатикотонія виявлена в 11 (36,6 %) пацієнтів, ваготонія — у 10 (33,3 %) та ейтонія — у 9 (30 %).

У пацієнтів з ВХ ДПК *H.pylori* «+» виявлено прямий кореляційний зв'язок між симпатикотонією та рівнем лейкоцитів у крові ($r = 0,54$), підвищенням швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) ($r = 0,56$), рівнем С-реактивного білка ($r = 0,59$).

Відмінності між групами середніх значень низки досліджених лабораторних показників, зокрема лейкоцитів, нейтрофілів, тромбоцитів, сечовини, креатиніну, холестерину і ШОЕ, не були статистично вірогідними (табл. 2), проте в першій групі виявлено стійку тенденцію до підвищення середнього рівня холестерину та ШОЕ і вищого середнього значення індексів NLR і PLR.

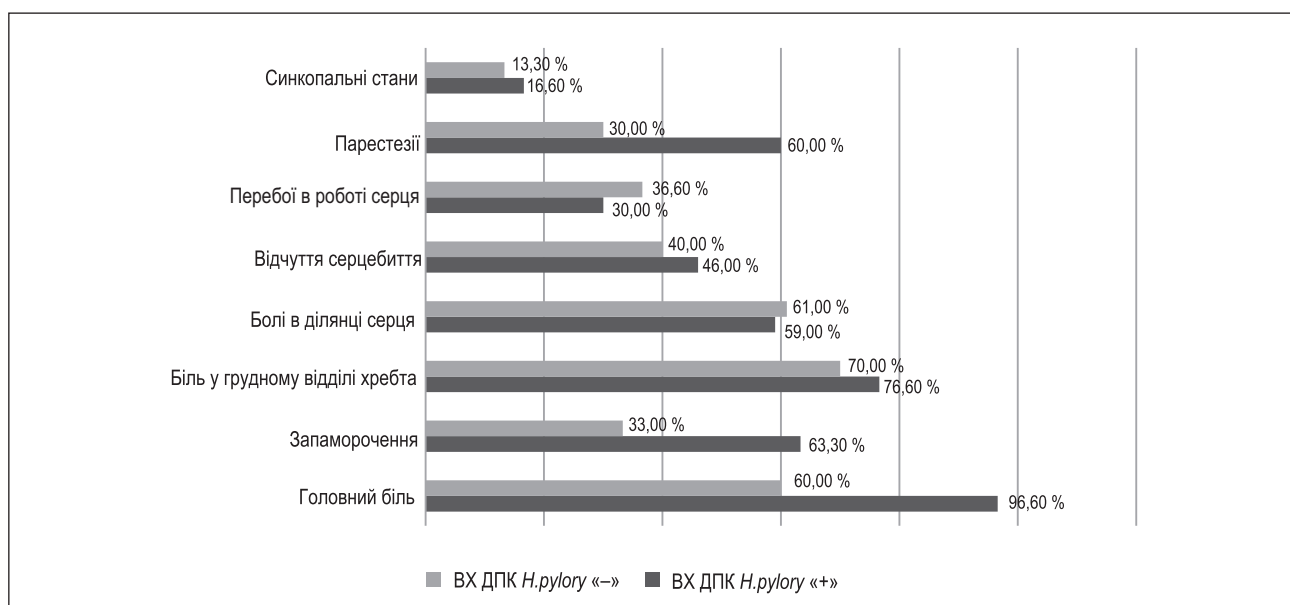


Рисунок 1. Найбільш часті неврологічні й психосоматичні скарги в пацієнтів з ВХ ДПК залежно від наявності в них *H.pylori*

У першій групі вірогідно частіше ($p < 0,05$), ніж у другій групі, зустрічався позитивний С-реактивний білок (у 56,7 і 13,3 % обстежених відповідно).

Обговорення

З огляду на численні дані щодо важливого значення психосоматичних і соматоневрологічних взаємозв'язків у патофізіологічних і патогенетичних механізмах при численних захворюваннях, участі нервової системи у виникненні й розвитку ВХ ДПК, а також наявності в мікробіомі людини *H.pylori* як одного з важливих факторів виникнення виразкової хвороби нами була визначена актуальність проведення кореляційного аналізу даних комплексного клініко-неврологічного і клініко-лабораторного обстеження пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення залежно від наявності чи відсутності у них *H.pylori*.

Пацієнти з ВХ ДПК і *H.pylori* «+» вірогідно частіше ($p < 0,05$), ніж пацієнти з *H.pylori* «-», скаржились на головний біль (96,6 % проти 60 %). Коморбідність головного болю й розладів ШКТ тривалий час є предметом зацікавленості дослідників [22].

Хоча існують суперечливі дані стосовно зв'язку між інфекцією *H.pylori* та мігренозним головним болем, зо-

крема є інформація як про наявність сильного зв'язку, так і про відсутність зв'язку [23, 24], за нашими даними, участь *H.pylori* в патологічних процесах, які можуть спричинити головний біль, є досить імовірною.

Пацієнти з *H.pylori* «+» вірогідно частіше, ніж пацієнти з *H.pylori* «-», скаржились на запаморочення (63,3 % проти 33,3 %), проте при дослідженні неврологічного статусу стосовно об'єктивізації наявності вестибуло-атактичного синдрому останній був виявлений лише в 36,6 % обстежених з *H.pylori* «+». Цей феномен, напевно, може бути пов'язаний як із впливом *H.pylori* на вісь «мозок — кишка» та модифікацією порогів чутливості симптомів [1], так і з вірогідно більшою частотою в першій групі астенодепресивного синдрому. Поряд з цим при *H.pylori* «-» частота виявлення ознак вестибуло-атактичного синдрому була дещо більшою за частоту скарг (відповідно 40 і 33,3 %).

За результатами аналізу даних детального вивчення неврологічного статусу в обстеженого контингенту пацієнтів з ВХ ДПК не встановлено вірогідного зв'язку частоти низки виявлених неврологічних синдромів, зокрема вестибуло-мозочкового синдрому, екстрапірамідних і пірамідних розладів, з наявністю

Таблиця 1. Наявність симптомів вегетативної дисфункції (в балах) у пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення залежно від наявності *H.pylori* (за опитувальником О.М. Вейна)

Показник	Групи обстежених з ВХ ДПК	
	<i>H.pylori</i> «+» (n = 30)	<i>H.pylori</i> «-» (n = 30)
Кількість балів за опитувальником суб'єктивної оцінки вегетативного статусу	33,9 ± 12,5	31,7 ± 10,6
Кількість балів за опитувальником об'єктивної оцінки вегетативного статусу	42,8 ± 11,2	40,2 ± 14,1

Таблиця 2. Лабораторні показники у пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення залежно від наявності *H.pylori* (M ± m)

Лабораторні показники		Групи обстежених з ВХ ДПК	
		<i>H.pylori</i> «+» (n = 30)	<i>H.pylori</i> «-» (n = 30)
Лейкоцити	10 ⁹ /л	9,3 ± 1,6	8,2 ± 1,7
Нейтрофіли	%	65,2 ± 15,1	58,4 ± 12,2
	n	6,1 ± 1,5	4,8 ± 1,7
Лімфоцити	%	24,8 ± 11,5	32,1 ± 10,6
	n	2,2 ± 0,8	2,7 ± 0,9
Тромбоцити	10 ⁶ /л	276,2 ± 67,3	257,5 ± 71,2
Індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (NLR)		2,8 ± 1,1	1,8 ± 0,9
Показник відношення тромбоцитів до лімфоцитів (PLR)		124,6 ± 34,6	96,2 ± 28,3
ШОЕ, мм/год		19,1 ± 10,1	12,8 ± 9,7
Загальний холестерин, ммоль/л		6,4 ± 1,9	4,3 ± 1,7
С-реактивний білок, число пацієнтів		17*	4
Сечовина, ммоль/л		4,7 ± 1,2	4,8 ± 1,3
Креатинін, ммоль/л		0,070 ± 0,01	0,071 ± 0,01

Примітка: * — відмінність між групами $p < 0,05$.

H.pylori. Поряд з цим у 80 % пацієнтів першої групи і 43,3 % пацієнтів другої групи виявлено ті чи інші клінічні ознаки синдрому полінейропатії різного ступеня вираженості. Різниця між 1-ю і 2-ю групами за частотою наявності ознак полінейропатії була статистично значущою ($p < 0,05$), тобто ознаки синдрому полінейропатії зустрічалися вірогідно частіше в пацієнтів з ВХ ДПК *H.pylori* «+». Зазначене може вказувати на участь *H.pylori* в патофізіологічних механізмах клінічної реалізації полінейропатії, яка може бути як прямою, так і опосередкованою.

Привернуло увагу, що на біль у грудному відділі хребта скаржились 76,6 % пацієнтів першої групи та 70 % пацієнтів другої групи. Тобто значна кількість пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення, незалежно від наявності чи відсутності в них *H.pylori*, відчували біль у ділянці грудного відділу хребта. Поряд з цим у 73,3 % пацієнтів першої групи та 76,6 % другої групи виявлено гіперестезію в дерматомах D7-D11, у 66,7 % хворих першої групи та 70 % — другої було виявлено болючість паравертебральних точок у нижньогрудному відділі хребта. Зазначені дані потребували подальшого уточнення, яке було нами здійснено в подальшому дослідженні, зокрема шляхом проведення рентгенографії та магнітно-резонансної томографії грудного відділу хребта, і це буде висвітлено в окремій публікації.

Астеновегетативний синдром був вельми частим проявом при ВХ ДПК у стадії загострення, частота якого не залежала від наявності в мікріобіомі *H.pylori*, і зустрічався в 92 % обстежених першої групи і 90 % — другої групи. Проте встановлено вірогідне збільшення частоти астенодепресивного синдрому в пацієнтів з *H.pylori* «+» (63,3 % проти 30 % відповідно), що може бути пов'язано з його впливом на метаболічні й нейромедіаторні механізми через вісь «шлунок — мозок» [25].

Вегетативна дисфункція виявлена в переважній більшості обстеженого контингенту пацієнтів за даними як суб'єктивної шкали опитувальника Вейна (у 89 % пацієнтів першої групи та 86,6 % — другої), так і його об'єктивної шкали (у 86,8 і 70 % пацієнтів відповідно). Середнє значення кількості балів, які отримані при опитуванні пацієнтів як першої, так і другої групи, відповідало наявності вираженої вегетативної дисфункції та не мало вірогідних відмінностей між групами, тобто не залежало від наявності чи відсутності в пацієнтів *H.pylori*. Утім, хоча загалом наявність вегетативної дисфункції не мала вірогідної залежності від інфікованості *H.pylori*, у пацієнтів з *H.pylori* «+» вірогідно частіше ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з *H.pylori* «-», мали місце ознаки, які відповідали симпатикотонії (72 % проти 36,6 %). Поряд з цим при ВХ ДПК *H.pylori* «+» виявлено прямий кореляційний зв'язок між симпатикотонією та рівнем лейкоцитів у крові ($r = 0,54$), підвищенням ШОЕ ($r = 0,56$) і С-реактивним білком ($r = 0,59$), тобто маркерами запальної реакції. Імовірно, що це пов'язано з тим, що існує взаємозв'язок між симпатичним відділом ВНС

та імунною системою, а інфекція, пошкодження тканин і запалення підвищують активність симпатичних структур [26].

Відомості з літератури щодо лабораторних показників при ВХ ДПК є неоднозначними, а подекуди суперечливими [27–29]. За результатами аналізу даних лабораторного обстеження пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення було встановлено, що середні значення низки досліджених показників, зокрема холестерину і ШОЕ, у групі *H.pylori* «+» мали стійку тенденцію до виходу за межі референтних значень у бік збільшення. Низка досліджених показників, а саме лейкоцити, нейтрофіли, тромбоцити, сечовина, креатинін, холестерин і ШОЕ, не демонстрували вірогідних відмінностей між групами, проте в першій групі порівняно з другою групою мала місце тенденція до вищого значення середнього рівня холестерину, ШОЕ, індексів NLR і PLR. Тобто хоча в обстеженого контингенту зазначені показники не мали вірогідної залежності від інфікованості *H.pylori*, виявлені тенденції можуть вказувати на їх субкомпенсоване залучення в патологічний процес. У першій групі вірогідно частіше зустрічався позитивний С-реактивний білок у 56,7 % пацієнтів першої групи й 13,3 % пацієнтів другої групи, що є відображенням участі *H.pylori* в розвитку запального процесу.

Виявлені клініко-неврологічні та клініко-лабораторні особливості вказують як на участь *H.pylori* в патофізіологічних механізмах розвитку низки неврологічних проявів, що виникають при ВХ ДПК, так і на те, що вегетативна дисфункція має розглядатися і як один з незалежних факторів ризику захворювання, і як один з патогенетичних факторів його розвитку.

Враховуючи отримані нами результати дослідження, а також відомості про те, що ризик виникнення виразки дванадцятипалої кишки, пов'язаний зі стресом, був подібним серед осіб з *H.pylori* «+» і *H.pylori* «-» [30], а вегетативна нервова дисфункція є серед необхідних умов формування хронічної пептичної виразки [31], ми підтримуємо наукове положення про те, що нервова система відіграє одну з провідних ролей у патофізіологічних механізмах ВХ ДПК.

Висновки

Скарги на головний біль, запаморочення та парестезії, а також астенодепресивний синдром і синдром полінейропатії різного ступеня вираженості з різним набором клінічних проявів вірогідно частіше ($p < 0,05$) зустрічалися в пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення за наявності в них *H.pylori*, ніж за її відсутності.

Симпатикотонія — вірогідно частіше, а ейтонія — вірогідно рідше мала місце в пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення за наявності в них *H.pylori*.

Виявлені клініко-неврологічні і лабораторні особливості вказують на імовірне патофізіологічне значення *H.pylori* в соматоневрологічних взаємозв'язках, зокрема при ВХ ДПК, і сприятимуть удосконаленню діагностичних підходів з урахуванням його впливу на клініко-неврологічні характеристики.

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

Внесок авторів. Ткаченко О.В. — концепція і дизайн дослідження, обробка матеріалу, написання й редагування тексту; Демидас О.В. — збір матеріалу, статистичне опрацювання даних, написання тексту.

Список літератури

- Budzyński J., Klopocka M. Brain-gut axis in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. 2020. *World J. Gastroenterol.* 2014 May 14. 20(18). 5212-25. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5212.
- Vanuytsel T., Bercik P., Boeckxstaens G. Understanding neuro-immune interactions in disorders of gut-brain interaction: from functional to immune-mediated disorders. *Gut.* 2023 Apr. 72(4). 787-798. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320633.
- Kononets O.M., Tkachenko O.V., Kamenetska O.O. Cerebral Hemispheres — Cerebellum — Kidney Interaction in Patients with Acute Cerebral Ischemia. *Medicni perspektivi.* 2021. 26(1). 90-98. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.1.227941>
- Kononets O., Karaiev T., Tkachenko O., Lichman L. Renal, Hepatic and Immune Function Indices in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Georgian Medical News.* 2020. № 12(309). P. 64-72. PMID: 33526732
- Kavitt R.T., Lipowska A.M., Anyane-Yeboah A., Gralnek I.M. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease. *Am. J. Med.* 2019 Apr. 132(4). 447-456. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.12.009.
- Malfertheiner P., Camargo M.C., El-Omar E. et al. *Helicobacter pylori* infection. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2023 Apr 20. 9(1). 19. doi: 10.1038/s41572-023-00431-8.
- Bravo D., Hoare A., Soto C., Valenzuela M.A., Quest A.F. *Helicobacter pylori* in human health and disease: Mechanisms for local gastric and systemic effects. *World J. Gastroenterol.* 2018 Jul 28. 24(28). 3071-3089. doi: 10.3748/wjg.v24.i28.3071.
- Testerman T.L., Morris J. Beyond the stomach: an updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J. Gastroenterol.* 2014. 20(36). 12781-12808. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12781.
- Baj J., Forma A., Flieger W. et al. *Helicobacter pylori* Infection and Extragastric Diseases — A Focus on the Central Nervous System. *Cells.* 2021 Aug 25. 10(9). 2191. doi: 10.3390/cells10092191.
- Sun L., Zheng H., Qiu M. et al. *Helicobacter pylori* infection and risk of cardiovascular disease. *Helicobacter.* 2023 Jun. 28(3). e12967. doi: 10.1111/hel.12967.
- Palacios E., Lobos-González L., Guerrero S. et al. *Helicobacter pylori* outer membrane vesicles induce astrocyte reactivity through nuclear factor- κ B activation and cause neuronal damage in vivo in a murine model. *J. Neuroinflammation.* 2023 Mar 9. 20(1). 66. doi: 10.1186/s12974-023-02728-7.
- Xie J., Cools L., Van Imschoot G.V. et al. *Helicobacter pylori*-derived outer membrane vesicles contribute to Alzheimer's disease pathogenesis via C3-C3aR signalling. *J. Extracell. Vesicles.* 2023 Feb. 12(2). e12306. doi: 10.1002/jev.2.12306.
- Guo X., Tang P., Zhang X., Li R. Causal associations of circulating *Helicobacter pylori* antibodies with stroke and the mediating role of inflammation. *Inflamm. Res.* 2023 Jun. 72(6). 1193-1202. doi: 10.1007/s00011-023-01740-0.
- Doheim M.F., Altaweel A.A., Elgendy M.G. et al. Association between *Helicobacter Pylori* infection and stroke: a meta-analysis of 273,135 patients. *J. Neurol.* 2021 Sep. 268(9). 3238-3248. doi: 10.1007/s00415-020-09933-x.
- Shindler-Itskovitch T., Chodick G., Shalev V., Muhsen K. *Helicobacter pylori* infection and prevalence of stroke. *Helicobacter.* 2019 Feb. 24(1). e12553. doi: 10.1111/hel.12553
- Yu M., Zhang Y., Yang Z., Ding J., Xie C., Lu N. Association between *Helicobacter pylori* infection and stroke: a meta-analysis of prospective observational studies. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014 Oct. 23(9). 2233-9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.04.020.
- Pokrotnieks J., Sitkin S. *Helicobacter pylori* and Inflammatory Bowel Disease: An Unresolved Enigma. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2023 Mar 1. 29(3). e5-e6. doi: 10.1093/ibd/izac248.
- Tanner S., Katz J., Cominelli F., Regueiro M., Cooper G., Mansoor E. Inflammatory Bowel Disease and *Helicobacter pylori*: Protective or Present? *Inflamm. Bowel. Dis.* 2023 Jun 1. 29(6). 1005-1007. doi: 10.1093/ibd/izac202.
- Zuo Z.T., Ma Y., Sun Y., Bai C.Q., Ling C.H., Yuan F.L. The Protective Effects of *Helicobacter pylori* Infection on Allergic Asthma. *Int. Arch. Allergy. Immunol.* 2021. 182(1). 53-64. doi: 10.1159/000508330.
- Miller A.K., Williams S.M. *Helicobacter pylori* infection causes both protective and deleterious effects in human health and disease. *Genes. Immun.* 2021 Aug. 22(4). 218-226. doi: 10.1038/s41435-021-00146-4.
- Katoh K., Nomura M., Nakaya Y., et al. Autonomic nervous activity before and after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with chronic duodenal ulcer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002 Apr. 16 Suppl 2. 180-6. doi: 10.1046/j.1365-2036.16.s2.27.x.
- Noghani M.T., Rezaeizadeh H., Fazljo S.M., Keshavarz M. Gastrointestinal Headache; a Narrative Review. *Emerg.* 2016 Nov. 4(4). 171-183. PMID: 27800536.
- Ansari B., Basiri K., Meamar R. et al. Association of *Helicobacter pylori* antibodies and severity of migraine attack. *Iran. J. Neurol.* 2015 Jul 6. 14(3). 125-9. PMID: 26622976.
- Hassan A., Mehany D., Eldin H.G. et al. *Helicobacter pylori* infection in migraine headache: a true association or an innocent bystander? *Int. J. Neurosci.* 2022 Mar 9. 1-6. doi: 10.1080/00207454.2022.2045291.
- Seguella L., Pesce M., Capuano R. et al. High-fat diet impairs duodenal barrier function and elicits glia-dependent changes along the gut-brain axis that are required for anxiogenic and depressive-like behaviors. *J. Neuroinflammation.* 2021 May 16. 18(1). 115. doi: 10.1186/s12974-021-02164-5.
- Lorton D., Bellinger D.L. Molecular mechanisms underlying β -adrenergic receptor-mediated cross-talk between sympathetic neurons and immune cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2015 Mar 11. 16(3). 5635-65. doi: 10.3390/ijms16035635.
- Karttunen T.J., Niemelä S., Kerola T. Blood leukocyte differential in *Helicobacter pylori* infection. *Dig. Dis. Sci.* 1996 Jul. 41(7). 1332-6. doi: 10.1007/BF02088556.
- Jafarzadeh A., Akbarpoor V., Nabizadeh M., Nemati M., Rezayati M.T. Total leukocyte counts and neutrophil-lymphocyte count ratios among *Helicobacter pylori*-infected patients with peptic ulcers: independent of bacterial CagA status. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health.* 2013 Jan. 44(1). 82-88.
- Hassuna N.A., Hussien S.S., Abdelhakeem M., Aboalela A., Ahmed E., Abdelrahim S.S. Regulatory B. cells (Bregs) in *Helicobacter*

pylori chronic infection. *Helicobacter*. 2023 Apr. 28(2). e12951. doi: 10.1111/hel.12951.

30. Levenstein S., Rosenstock S., Jacobsen R.K., Jorgensen T. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of *Helicobacter pylori* infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015 Mar. 13(3). 498-506.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.052.

31. Nomura M., Yukinaka M., Miyajima H. et al. Is autonomic dysfunction a necessary condition for chronic peptic ulcer formation? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000 Apr. 14 Suppl 1. 82-6. doi: 10.1046/j.1365-2036.2000.014s1082.x.

Отримано/Received 25.08.2023

Рецензовано/Revised 02.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 08.10.2023 ■

Information about authors

Tkachenko Olena, Full Professor, MD, Dr. Sc., Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: neurprof@hotmail.com
Demydas Olena, Postgraduate Student, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: o.demydas@ukr.net

Conflicts of interests. Authors declare 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. O.V. Tkachenko — research concept and design, material processing, writing and editing the text; O.V. Demydas — collection of material, statistical processing of the data, writing the text.

O.V. Tkachenko, O.V. Demydas

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Some neurological and laboratory indexes in active duodenal ulcer depending on *Helicobacter pylori* presence

Abstract. Somatic-neurological and psychosomatic relationships are an integral part of the pathophysiological mechanisms in numerous diseases. The results of one of the fragments of a comprehensive clinical and paraclinical study of the nervous system state indexes in active duodenal ulcer (DU) are reported. It aimed to assess the effect of *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) on clinical-neurological and laboratory indexes. Sixty persons with an average age of 39.80 ± 1.29 years were examined. The patients were divided into two groups based on *H.pylori* presence or absence. The examinations included the following: analysis of complaints according to the developed questionnaire, neurological status assessment, autonomic dysfunction analysis (by A.M. Vayn questionnaire), complete blood count, evaluating the levels of C-reactive protein, total cholesterol, urea and creatinine in blood, neutrophil-to-lymphocyte and plate-

let-to-lymphocyte ratio calculation. The appropriate statistical methods were used for data processing. It was found that complaints of headache, dizziness and paresthesia as well as asthenodepressive syndrome and polyneuropathy of various severity and with different clinical manifestations were more common ($p < 0.05$) in patients with active DU on the background of *H.pylori*. Sympathicotonia was significantly more frequent and eutonia was significantly less frequent in the active DU in patients infected with *H.pylori*. An increased C-reactive protein level was significantly more common in *H.pylori* patients. The identified neurological and laboratory features indicate a probable pathophysiological significance of *H.pylori* in somatoneurological relationships, particularly in DU.

Keywords: clinical and neurological characteristics; duodenal ulcer; *Helicobacter pylori*; vegetative dysfunction; laboratory indexes

УДК 616.831:575.174.015.3

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.6.2023.1018>

Дуве Х.В.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
м. Тернопіль, Україна

Поліморфізм генів ACE та AT2R1 у пацієнтів із хронічною судинною енцефалопатією: асоціація з нейровізуалізаційними змінами й когнітивним функціонуванням

Резюме. Актуальність. З огляду на синергічну дію генів ACE та AT2R1 і їх вплив на підтримання гомеостатичних процесів метою нашої роботи було встановити асоціації досліджуваних поліморфних варіантів генів ACE та AT2R1 з нейровізуалізаційними змінами, даними ультразвукового дуплексного сканування судин і когнітивного функціонування в пацієнтів із хронічною судинною енцефалопатією (ХСЕ). **Матеріали та методи.** Обстежено 145 пацієнтів із ХСЕ, з них 18 пацієнтам було проведено молекулярно-генетичне дослідження. Контрольну групу становили 12 осіб, репрезентативних за віком і статтю. Нейровізуалізація проводилася за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної томографії. Стан церебрального кровотоку вивчали за допомогою транскраніального дуплексного сканування інтракраніальних судин. Стан когнітивних функцій оцінювали за допомогою Монреальського когнітивного тесту. **Результати.** Аналізуючи асоціації поліморфних варіантів I/D гена ACE та A1166C гена AT2R1 з нейровізуалізаційними змінами й параметрами церебральної гемодинаміки у пацієнтів з ХСЕ, у носіїв алелей I і D гена ACE встановили вірогідний взаємозв'язок між їх частотним розподілом і наявністю/відсутністю явищ гліозу (у 62,69 % носіїв алелі D діагностовано явища гліозу, $p < 0,05$); вірогідну залежність між частотним розподілом генотипу D/D гена ACE та наявністю ангіоспазму (у 72,73 % осіб), недостатності кровотоку в каротидному басейні (у 72,73 % осіб) і вертебробазиллярною недостатністю (у 36,36 % осіб). Оцінюючи залежність когнітивних функцій за результатами аналізу Монреальського когнітивного тесту в пацієнтів з ХСЕ від поліморфних варіантів I/D гена ACE та A1166C гена AT2R1, виявили вірогідні зміни щодо розподілу частот генотипів і алелей поліморфного варіанта I/D гена ACE ($\chi^2 = 11,33$; $p = 0,023$), при цьому всі носії генотипу D/D мають порушення когнітивного функціонування (36,36 % осіб — помірний когнітивний дефект і 63,64 % осіб — легкий когнітивний дефект), що відповідає також частоті розподілу алелі D у даної когорти пацієнтів (29,63 % осіб мають помірний когнітивний дефект і 70,37 % осіб — легкий когнітивний дефект, $p = 0,013$). **Висновки.** Результати дослідження свідчать про те, що ген ACE може брати участь у розвитку нейровізуалізаційних змін і когнітивних порушень при ХСЕ.

Ключові слова: хронічна судинна енцефалопатія; когнітивна функція; ген ACE; ген AT2R1

Вступ

У розвитку соціально значущих мультифакторних захворювань, безсумнівно, значну роль відіграє генетична зумовленість. Дослідження генетичних маркерів у розвитку й перебігу енцефалопатій має велике практичне значення для розробки алгоритмів діагностики, корекції та збереження здоров'я [1]. Декілька десятиліть увага дослідників зосереджена на вивченні ймовірного впливу ренін-ангіотензин-альдостеронові системи (РААС) на виникнення низки хронічних захворювань [2–4]. Від функціональної активності генів РААС залежать складні механізми регуляції кров'яного тиску, підтримання судинного й клітинного гомеостазу, функціональний стан ендотелію та баланс вазоактивних сполук в організмі. У той же час вивченню поліморфних варіантів генів РААС у хворих на енцефалопатію присвячено лише поодинокі роботи, хоча такий аналіз був би корисним для оцінки порушень цієї гомеостатичної ланки в патогенезі різних типів енцефалопатій. Згідно з результатами наукових досліджень, існують деякі генетичні фактори, які пов'язані з когнітивними порушеннями в популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією як основним фактором хронічної судинної енцефалопатії (ХСЕ) [5, 6]. Деякі поліморфізми гена *ACE*, які були пов'язані з гіпертензією і серцево-судинними ускладненнями [7], також впливають на когнітивні функції [8] і церебральні захворювання дрібних судин у пацієнтів з гіпертензією [6, 9].

З огляду на синергічну дію генів *ACE* та *AT2R1* і їх вплив на підтримання гомеостатичних процесів метою нашої роботи було встановити асоціації досліджуваних поліморфних варіантів генів *ACE* та *AT2R1* з нейровізуалізаційними змінами, даними ультразвукового дуплексного сканування судин і когнітивного функціонування в пацієнтів із ХСЕ.

Матеріали та методи

Для оцінювання клінічної характеристики пацієнтів із судинною енцефалопатією при хронічній ішемії мозку було обстежено 145 пацієнтів із ХСЕ, які знаходились на стаціонарному лікуванні на базі комунального некомерційного підприємства «Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня» впродовж 2021–2022 рр., з них 18 пацієнтам було проведено молекулярно-генетичне дослідження. Контрольну групу становили 12 осіб, репрезентативних за віком і статтю.

Критеріями включення в дослідження були: пацієнти віком від 18 до 75 років, встановлення діагнозу ХСЕ згідно з критеріями. Критерії виключення: обстежувані з підозрою на хворобу Альцгеймера чи інші дегенеративні захворювання; пацієнти, які в анамнезі перенесли інсульт (окрім лакунарного типу), черепно-мозкову травму; пацієнти з декомпенсованою соматичною патологією, онкопатологією; наявність даних про зловживання алкоголем і психоактивними речовинами; прийом медикаментів, які впливають на когнітивні й мнестичні функ-

ції, як мінімум за 4 тижні до включення в дослідження [10, 11].

Виконане дослідження є одномоментним клінічним дослідженням за типом «випадок — контроль». Протокол дослідження включав скринінг пацієнтів з метою встановлення відповідності критеріям включення й виключення; проведення лабораторних обстежень; генетичні дослідження; статистичний аналіз отриманих результатів. Усі пацієнти були проінформовані про мету клінічного дослідження і дали письмову інформовану згоду на свою участь у ньому. Конфіденційність інформації про особу і стан здоров'я пацієнта була збережена. Формуляр інформованої згоди пацієнта, карта обстеження пацієнта, а також усі етапи дослідження були схвалені комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Клініко-неврологічне обстеження включало вивчення анамнезу захворювання і життя, даних медичної документації та попередніх обстежень, визначення неврологічного статусу й соматичної коморбідності, виділення домінуючих скарг і синдромів.

Нейровізуалізація проводилася за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної томографії. Стан церебрального кровотоку вивчали за допомогою транскраніального дуплексного сканування інтракраніальних судин та екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин на апараті Philips HDI. Визначали такі гемодинамічні параметри: ангіоспазм, недостатність кровотоку в каротидному басейні, стеноз, венозний застій і вертебробазиллярну недостатність.

З метою оцінки стану когнітивної сфери ми використовували Монреальський когнітивний тест (The Montreal Cognitive Assessment, MoCA).

Молекулярно-генетичне дослідження поліморфного варіанта I/D гена ACE та A1166C гена AT2R1. Першим його етапом було виділення ДНК із цільної периферичної крові на паперовому бланку за допомогою комерційного набору Quick-DNA Miniprep Plus Kit (Zymo Research, США) згідно з інструкцією. Молекулярно-генетичну диференціацію досліджуваних варіантів генів здійснювали методами алей-специфічної ПЛР або ПЛР-ПДРФ (ПДРФ — поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів) згідно зі стандартними операційними протоколами, розробленими в молекулярно-генетичній лабораторії ДЗ «РЦМД МОЗ України».

Електрофоретичний розподіл проводили в системі для горизонтального електрофорезу multi Sub Midi (Clever Scientific, Велика Британія). Розмір ампліфікованих і рестрикційних фрагментів оцінювали, порівнюючи з маркером молекулярної маси GeneRuler DNA Ladder (Thermo Scientific, США) у забарвленому етидій-бромідом 3% агарозному гелі (Clever Scientific, Велика Британія). У процесі візуалізації оцінювали утворені фрагменти для кожного зразка і здійснювали фотофіксацію отриманих зображень.

Генотипи зразків визначали відповідно до стандартних операційних процедур, затверджених у закладі, оцінюючи молекулярну масу рестрикційних/ампліфікованих фрагментів порівняно з молекулярною масою та відповідними позитивними контрольними зразками (табл. 1).

Таблиця 1. Молекулярна маса рестрикційних/ампліфікованих фрагментів

Ген і поліморфізм, rs	Розмір рестрикційних/ампліфікованих фрагментів і відповідний генотип
<i>ACE I/D, rs4340</i>	Генотип II: 479 п.н. Генотип ID: 479 і 192 п.н. Генотип DD: 192 п.н.
<i>AT2R1 A1166C, rs5186</i>	Генотип AA: 351 п.н. Генотип AC: 351, 238 і 113 п.н. Генотип CC: 238 і 113 п.н.

Статистичний аналіз. Статистична обробка даних здійснювалась за допомогою комп'ютерного програмного забезпечення Microsoft Excel і Statistica 13.0. Для частотних показників вказано абсолютну кількість (n) і відсоток.

Для порівняння частотних характеристик у групах використовували χ^2 Пірсона для таблиць 3×2 і більше, при рівні вірогідності якого $p < 0,05$ говорили про відмінність між досліджуваними групами. При порівнянні таблиць 2×2 використовували двосторонній точний критерій Фішера, рівень вірогідності якого теж становив $p < 0,05$.

Оцінку взаємозалежності між показниками здійснювали на підставі оцінки коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Зв'язок між показниками вважали вірогідним при значеннях $p < 0,05$ для коефіцієнта кореляції r .

Таблиця 2. Залежність вибраних нейровізуалізаційних змін від поліморфізму генів ACE та AT2R1 у пацієнтів з ХСЕ

Нейровізуалізаційні зміни		ACE			AT2R1		
		I/I	I/D	D/D	A/A	A/C	C/C
Розширення шлуночків	-	0 (0,00)	3 (60,00)	5 (45,45)	2 (50,00)	5 (55,56)	1 (20,00)
	+	2 (100,00)	2 (40,00)	6 (54,55)	2 (50,00)	4 (44,44)	4 (80,00)
	$\chi^2; p$	$\chi^2 = 2,09; p = 0,351$			$\chi^2 = 1,71; p = 0,425$		
Розширення субарахноїдальних просторів	-	1 (50,00)	2 (40,00)	7 (63,64)	1 (25,00)	6 (66,67)	3 (60,00)
	+	1 (50,00)	3 (60,00)	4 (36,36)	3 (75,00)	3 (33,33)	2 (40,00)
	$\chi^2; p$	$\chi^2 = 0,81; p = 0,668$			$\chi^2 = 2,00; p = 0,367$		
Гліоз	-	0 (0,00)	0 (0,00)	5 (45,45)	0 (0,00)	4 (44,44)	1 (20,00)
	+	2 (100,00)	5 (100,00)	6 (54,55)	4 (100,00)	5 (55,55)	4 (80,00)
	$\chi^2; p$	$\chi^2 = 4,41; p = 0,110$			$\chi^2 = 2,94; p = 0,230$		
Наявність кіст	-	1 (50,00)	3 (60,00)	9 (81,82)	3 (75,00)	5 (55,56)	5 (100,00)
	+	1 (50,00)	2 (40,00)	2 (18,18)	1 (25,00)	4 (44,44)	0 (0,00)
	$\chi^2; p$	$\chi^2 = 1,37; p = 0,504$			$\chi^2 = 3,18; p = 0,203$		

Примітки: * — статистично вірогідний результат; «-» — відсутність змін; «+» — наявність змін.

Результати та обговорення

При вивченні поліморфізму генів при різних типах енцефалопатій (післятравматична, післяінфекційна, хронічна алкогольна і судинна) лише у хворих із ХСЕ встановлено статистично значимі відмінності розподілу частот генотипів за поліморфним варіантом генів ACE та AT2R1, тому нами було проаналізовано залежність між вибраними клінічними синдромами, нейровізуалізаційними змінами, даними ультразвукового дуплексного сканування судин і поліморфізмом генів ACE та AT2R1 саме в даній когорти пацієнтів.

Аналізуючи залежність вибраних нейровізуалізаційних змін від поліморфізму генів ACE та AT2R1 у пацієнтів з ХСЕ, ми не виявили вірогідного взаємозв'язку між наявністю/відсутністю нейровізуалізаційних змін і розподілом частот генотипів (табл. 2).

Аналіз залежності нейровізуалізаційних змін від частоти алелей генів ACE та AT2R1 у пацієнтів з ХСЕ не показав вірогідних асоціацій щодо гена AT2R1, тоді як у носіїв алелей I та D гена ACE встановлено вірогідний взаємозв'язок між їх частотним розподілом та наявністю/відсутністю явищ гліозу (табл. 3). Серед носіїв алелі I гена ACE не виявлено жодного пацієнта з явищами гліозу, тоді як у 62,69 % носіїв алелі D гена ACE виявляли явища гліозу. Аналіз залежності нейровізуалізаційних змін від частоти алелей генів ACE та AT2R1 у пацієнтів з ХСЕ не показав вірогідних асоціацій щодо гена AT2R1, тоді як у носіїв алелей I та D гена ACE встановлено вірогідний взаємозв'язок між їх частотним розподілом та наявністю/відсутністю явищ гліозу (табл. 3).

Аналізуючи залежність змін, отриманих при ультразвуковому дуплексному скануванні судин, від поліморфізму гена AT2R1 у пацієнтів з ХСЕ, не виявили вірогідного взаємозв'язку між наявністю/відсутністю характеристики й розподілом частот генотипів (табл. 4).

У той же час виявлено вірогідні асоціації між наявністю/відсутністю ангіоспазму, недостатністю кровотоку в каротидному басейні та вертебробазиллярною недостатністю і частотою розподілу генотипів гена *ACE*. Так, генотип D/D виявляли в 72,73 % пацієнтів з ангіоспазмом, 72,73 % хворих з недостатністю кровотоку в каротидному басейні та 36,36 % хворих з вертебробазиллярною недостатністю, генотип I/D встановлено в усіх пацієнтів з вищевказаними ультразвуковими характеристиками кровотоку. У той же час у 100 % пацієнтів з відсутністю ангіоспазму, недостатності кровотоку в каротидному басейні й вертебробазиллярної недостатності виявлено генотип I/I гена *ACE*.

Аналіз залежності змін, отриманих при ультразвуковому дуплексному скануванні судин, від частоти алелей генів *ACE* та *AT2R1* у пацієнтів з ХСЕ не показав вірогідних асоціацій щодо досліджуваних поліморфних варіантів генів (табл. 5).

Оцінюючи залежність когнітивних функцій за результатами аналізу MoCA у пацієнтів з ХСЕ від поліморфізму генів *ACE* та *AT2R1*, не виявили статистично вірогідних змін як щодо розподілу частот генотипів, так і щодо частоти алелей гена *AT2R1* (табл. 6, 7). При цьому встановлено статистично значиму залежність між когнітивним функціонуванням у пацієнтів з ХСЕ і розподілом частот генотипів гена *ACE* (табл. 6). Так, серед носіїв генотипу D/D усі особи мали порушення когнітивного функціонування (36,36 % осіб — помірний когнітивний дефект і 63,64 % осіб — легкий когнітивний дефект); серед носіїв генотипу I/D усі особи

лей генів *ACE* та *AT2R1* у пацієнтів з ХСЕ не показав вірогідних асоціацій щодо досліджуваних поліморфних варіантів генів (табл. 5).

Таблиця 3. Залежність нейровізуалізаційних змін від частоти алелей генів *ACE* та *AT2R1* у пацієнтів з ХСЕ

Нейровізуалізаційні зміни		ACE2			AT2R1		
		I	D	p	A	C	p
Розширення шлуночків	-	3 (33,33)	13 (48,15)	> 0,05	9 (52,94)	7 (36,84)	> 0,05
	+	6 (66,67)	14 (51,85)		8 (47,06)	12 (63,16)	
Розширення субарахноїдальних просторів	-	4 (44,44)	16 (59,26)	> 0,05	8 (47,06)	12 (63,16)	> 0,05
	+	5 (55,56)	11 (40,74)		9 (52,94)	7 (36,84)	
Гліоз	-	9 (100,00)	10 (37,04)	< 0,05*	4 (23,53)	6 (31,58)	> 0,05
	+	0 (0,00)	17 (62,69)		13 (76,47)	13 (68,42)	
Наявність кіст	-	5 (55,56)	21 (77,78)	> 0,05	11 (64,71)	15 (78,95)	> 0,05
	+	4 (44,44)	6 (22,22)		6 (35,29)	4 (21,05)	

Примітки: * — статистично вірогідний результат; «-» — відсутність змін; «+» — наявність змін.

Таблиця 4. Залежність змін, отриманих при ультразвуковому дуплексному скануванні судин, від поліморфізму генів *ACE* та *AT2R1* у пацієнтів з ХСЕ

Результат ультразвукового дуплексного сканування судин		ACE			AT2R1		
		I/I	I/D	D/D	A/A	A/C	C/C
Ангіоспазм	-	2 (100,00)	0 (0,00)	3 (27,27)	1 (25,00)	2 (22,22)	2 (40,00)
	+	0 (0,00)	5 (100,00)	8 (72,73)	3 (75,00)	7 (77,78)	3 (60,00)
	$\chi^2; p$	$\chi^2 = 7,12; p = 0,028^*$			$\chi^2 = 0,53; p = 0,769$		
Недостатність кровотоку в каротидному басейні	-	2 (100,00)	0 (0,00)	3 (27,27)	3 (75,00)	6 (66,67)	4 (80,00)
	+	0 (0,00)	5 (100,00)	8 (72,73)	1 (25,00)	3 (33,33)	1 (20,00)
	$\chi^2; p$	$\chi^2 = 7,12; p = 0,028^*$			$\chi^2 = 0,30; p = 0,589$		
Стеноз	-	1 (50,00)	1 (20,00)	3 (27,27)	0 (0,00)	2 (22,22)	3 (60,00)
	+	1 (50,00)	4 (80,00)	8 (72,73)	4 (100,00)	7 (77,78)	2 (40,00)
	$\chi^2; p$	$\chi^2 = 0,64; p = 0,725$			$\chi^2 = 4,26; p = 0,119$		
Венозний застій	-	2 (100,00)	5 (100,00)	7 (63,64)	4 (100,00)	6 (66,67)	4 (80,00)
	+	0 (0,00)	0 (0,00)	4 (36,36)	0 (0,00)	3 (33,33)	1 (20,00)
	$\chi^2; p$	$\chi^2 = 3,27; p = 0,195$			$\chi^2 = 1,80; p = 0,407$		
Вертебробазиллярна недостатність	-	2 (100,00)	0 (0,00)	7 (63,64)	1 (25,00)	5 (55,56)	3 (60,00)
	+	0 (0,00)	5 (100,00)	4 (36,36)	3 (75,00)	4 (44,44)	2 (40,00)
	$\chi^2; p$	$\chi^2 = 7,82; p = 0,020^*$			$\chi^2 = 1,31; p = 0,519$		

Примітки: * — статистично вірогідний результат; «-» — відсутність змін; «+» — наявність змін.

мали легкий когнітивний дефект; серед носіїв генотипу I/I 50 % осіб мали легкий когнітивний дефект і 50 % осіб не мали порушень когнітивного функціонування.

Аналогічна тенденція виявлена і при аналізі залежності когнітивних функцій за результатами аналізу в пацієнтів з ХСЕ від частоти алелей гена *ACE* (табл. 7). Так, серед носіїв I алелі не виявлено жодної особи з помірним когнітивним дефектом, а серед носіїв D алелі не виявлено жодної особи без порушення когнітивного функціонування.

Залежність клінічних синдромів, порушення когнітивних функцій від частоти алелей генів *ACE* та *AT2R1* у пацієнтів з ХСЕ обґрунтована важливим значенням РААС у центральній нервовій системі, оскільки її інгібування може зменшити швидкість зниження когнітивних функцій у пацієнтів з ХСЕ [12]. *ACE* впливає на метаболізм ангіотензину в системі РААС, а інгібітори *ACE* пригнічують активацію мікроглії та зберігають цілісність дендритів і когнітивну функцію [13]. На відміну від встановленого впливу поліморфізму гена *ACE*

Таблиця 5. Залежність змін, отриманих при ультразвуковому дуплексному скануванні судин, від частоти алелей генів *ACE* та *AT2R1* у пацієнтів з ХСЕ

Результат ультразвукового дуплексного сканування судин		<i>ACE</i>			<i>AT2R1</i>		
		I	D	p	A	C	p
Ангіоспазм	-	4 (44,44)	6 (22,22)	> 0,05	4 (23,53)	6 (31,58)	> 0,05
	+	5 (55,56)	21 (77,78)		13 (76,47)	13 (68,42)	
Недостатність кровотоку в каротидному басейні	-	5 (55,56)	21 (77,78)	> 0,05	12 (70,59)	14 (73,68)	> 0,05
	+	4 (44,44)	6 (22,22)		5 (29,41)	5 (26,32)	
Стеноз	-	3 (33,33)	7 (25,93)	> 0,05	2 (11,76)	8 (42,11)	> 0,05
	+	6 (66,67)	20 (74,07)		15 (88,24)	11 (57,89)	
Венозний застій	-	9 (100,00)	19 (70,37)	> 0,05	14 (82,35)	14 (73,68)	> 0,05
	+	0 (0,00)	8 (29,63)		3 (17,65)	5 (26,32)	
Вертебробазиллярна недостатність	-	4 (44,44)	14 (51,85)	> 0,05	7 (41,18)	11 (57,89)	> 0,05
	+	5 (55,56)	13 (48,15)		10 (58,82)	8 (42,11)	

Примітки: * — статистично вірогідний результат; «-» — відсутність змін; «+» — наявність змін.

Таблиця 6. Оцінка когнітивних функцій у пацієнтів з ХСЕ за результатами аналізу МоСА залежно від поліморфізму генів *ACE* та *AT2R1*

Генотип		Норма		Когнітивний дефект				χ^2 ; p
		n	%	Легкий		Помірний		
				n	%	n	%	
<i>ACE</i>	II	1	50,00	1	50,00	0	0	$\chi^2 = 11,33$; p = 0,023*
	ID	0	0	5	100,00	0	0	
	DD	0	0	7	63,64	4	36,36	
<i>AT2R1</i>	AA	0	0	4	100,00	0	0	$\chi^2 = 3,17$; p = 0,530
	AC	1	11,11	6	66,67	2	22,22	
	CC	0	0	3	60,00	2	40,00	

Примітка: * — статистично вірогідний результат.

Таблиця 7. Оцінка когнітивних функцій у пацієнтів з ХСЕ за результатами аналізу МоСА залежно від частоти алелей генів *ACE* та *AT2R1*

Алелі		Норма		Когнітивний дефект				χ^2 ; p
		n	%	Легкий		Помірний		
				n	%	n	%	
<i>ACE</i>	I	2	22,22	7	77,78	0	0	$\chi^2 = 8,72$; p = 0,013*
	D	0	0	19	70,37	8	29,63	
<i>AT2R1</i>	A	1	5,88	14	82,35	2	11,76	$\chi^2 = 2,05$; p = 0,369
	C	1	5,26	12	63,16	6	31,58	

Примітка: * — статистично вірогідний результат.

на когнітивні функції при ХСЕ результати дослідження PROGRESS свідчать про відсутність впливу поліморфізму ACE I/D на деменцію або когнітивні функції [14]. Це вказує на те, що в РААС ангіотензиноген може відігравати більш важливу роль у когнітивній функції, ніж ACE. Встановлено, що поліморфізм рецептора 1 гена ангіотензину II типу відіграє важливу роль у регуляції артеріального тиску і пов'язаний зі зменшенням прифронтального і гіпокампального об'ємів, об'єму гіпокампа і втрати пам'яті в людей похилого віку [15, 16]. Підвищення активності РААС призводить до нервово-судинного роз'єднання [17]. Виявом непрямого впливу варіабельності генів РААС на когнітивні функції може бути те, що вона змінює нейропротекторні переваги інгібіторів ACE, тому в носіїв A/A AGT 6AG (rs5051) і в гомозигот C/C поліморфізму AGT M235T (rs699) інгібітори можуть проявляти нейропротекторну дію шляхом зниження активності РААС [18, 19].

Висновки

Аналізуючи асоціації поліморфних варіантів I/D гена ACE та A1166C гена AT2R1 з нейровізуалізаційними змінами й параметрами церебральної гемодинаміки в пацієнтів з ХСЕ, у носіїв алелей I та D гена ACE встановили вірогідний взаємозв'язок між їх частотним розподілом і наявністю/відсутністю явищ гліозу (у 62,69 % носіїв алелі D діагностовано явища гліозу, $p < 0,05$); вірогідну залежність між частотним розподілом генотипу D/D гена ACE і наявністю ангіоспазму (у 72,73 % осіб), недостатності кровотоку в каротидному басейні (у 72,73 % осіб) і вертебробазиллярної недостатності (у 36,36 % осіб).

Оцінюючи залежність когнітивних функцій за результатами аналізу MoCA в пацієнтів з ХСЕ від поліморфних варіантів I/D гена ACE та A1166C гена AT2R1, виявили вірогідні зміни щодо розподілу частот генотипів і алелей поліморфного варіанта I/D гена ACE ($\chi^2 = 11,33$; $p = 0,023$), при цьому всі носії генотипу D/D мають порушення когнітивного функціонування (36,36 % осіб — помірний когнітивний дефект і 63,64 % осіб — легкий когнітивний дефект), що відповідає також частоті розподілу алелі D у даної когорти пацієнтів (29,63 % осіб мають помірний когнітивний дефект і 70,37 % осіб — легкий когнітивний дефект, $p = 0,013$).

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

Список літератури

1. Chung C., Yang X., Bae T., Vong K.I., Mittal S., Donkels C. et al. *Comprehensive multi-omic profiling of somatic mutations in malformations of cortical development.* *Nature Genetics.* 2023. 55. 209-220. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01276-9>.
2. Krynytska I., Kucher S., Tokarsky O., Koval M., Marushchak M. *The association of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with bronchial asthma.* *Pol. Merkur. Lekarski.* 2021. Dec 16. 49(294). 442-444. PMID: 34919090.

3. Shen H., Zhang J., Wang C., Jain P.P., Xiong M., Shi X. et al. *MDM2-Mediated Ubiquitination of Angiotensin-Converting Enzyme 2 Contributes to the Development of Pulmonary Arterial Hypertension.* *Circulation.* 2020 Sep 22. 142(12). 1190-1204. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048191.

4. Kamyshnyi A., Krynytska I., Matskevych V., Marushchak M., Lushchak O. *Arterial Hypertension as a Risk Comorbidity Associated with COVID-19 Pathology.* *Int. J. Hypertens.* 2020 Dec 4. 2020. 8019360. doi: 10.1155/2020/8019360.

5. Iadecola C., Yaffe K., Biller J., Bratzke L.C., Faraci F.M., Gorelick P.B. et al.; American Heart Association Council on Hypertension; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. *Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association.* *Hypertension.* 2016. 68(6). e67-e94.

6. Walker K.A., Power M.C., Gottesman R.F. *Defining the relationship between hypertension, cognitive decline, and dementia: a review.* *Curr. Hypertens. Rep.* 2017. 19. 24. DOI: 10.1007/s11906-017-0724-3.

7. O'Donnell C.J., Lindpaintner K., Larson M.G., Rao V.S., Ordovas J.M., Schaefer E.J. et al. *Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study.* *Circulation.* 1998. 97. 1766-72. DOI: 10.1161/01.cir.97.18.1766.

8. Mushegian M., Litovchenko T., Voitiuk A. *Evaluation of clinical parameters in patients with symptomatic vascular epilepsy and chronic disorders of cerebral circulation.* *International Neurological Journal.* 2012. (4.106). 26-32. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.4.106.2019.174048>.

9. Sierra C., Coca A., Gómez-Angelats E., Poch E., Sobrino J., de la Sierra A. *Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and cerebral white matter lesions in essential hypertension.* *Hypertension.* 2002. 39. 343-7. <https://doi.org/10.1161/hy02t2.102912>.

10. GBD 2016 Neurology Collaborators. *Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases Study 2016.* *Lancet Neurol.* 2019. 18. 459-480. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X.

11. Erkkinen M.G., Berkowitz A.L. *A Clinical Approach to Diagnosing Encephalopathy.* *Am. J. Med.* 2019. 132(10). 1142-1147. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.07.001.

12. Wan C., Zong R.Y., Chen X.S. *The new mechanism of cognitive decline induced by hypertension: High homocysteine-mediated aberrant DNA methylation.* *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* 2022. 9. 928701. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.928701>.

13. McHugh J. *ACE inhibitors preserve cognitive function.* *Nat. Rev. Rheumatol.* 2018. 14. 623. DOI: 10.1038/s41584-018-0102-9.

14. Harrap S.B., Tzourio C., Cambien F. et al. *The ACE gene I/D polymorphism is not associated with the blood pressure and cardiovascular benefits of ACE inhibition.* *Hypertension.* 2003. 42. 297-303. doi: 10.1161/01.HYP.0000088322.85804.96.

15. Taylor W.D., Benjamin S., McQuoid D.R., Payne M.E., Krishnan R.R., MacFall J.R. et al. *AGTR1 gene variation: association with depression and frontotemporal morphology.* *Psychiatry Res.* 2012. 202. 104-9. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.03.007.

16. Zannas A.S., McQuoid D.R., Payne M.E., MacFall J.R., Ashley-Koch A., Steffens D.C. et al. *Association of gene variants of the*

renin-angiotensin system with accelerated hippocampal volume loss and cognitive decline in old age. *Am. J. Psychiatry.* 2014. 171. 1214-21. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.13111543.

17. Hajjar L., Kritchevsky S., Newman A.B., Li R., Yaffe K., Simonsick E.M., Lipsitz L.A.; Health, Aging and Body Composition Study. Renin angiotensin system gene polymorphisms modify angiotensin-converting enzyme inhibitors' effect on cognitive function: the health, aging and body composition study. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2010. 58(6). 1035-1042. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02860.x.

18. Udovin L., Otero-Losada M., Bordet S., Chevalier G., Quaracino C., Capani F., Pérez-Lloret S. Effects of angiotensin type 1

receptor antagonists on Parkinson's disease progression: an exploratory study in the PPMI database. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2021. 86. 34-37. doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.03.007.

19. Pierzchlińska A., Stawek J., Mak M. et al. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system and cognitive decline in Parkinson's disease. *Mol. Biol. Rep.* 2021. 48. 5541-5548. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06569-6>.

Отримано/Received 27.08.2023

Рецензовано/Revised 02.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.10.2023 ■

Information about author

Duve Khrystyna, MD, PhD, Associate professor of the neurology department, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: duve.khrystyna@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.

K.V. Duve

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

ACE and AT2R1 gene polymorphism in patients with chronic vascular encephalopathy: association with neuroimaging changes and cognitive functioning

Abstract. Background. Given the synergistic effect of the *ACE* and *AT2R1* genes and their impact on the maintenance of homeostatic processes, the aim of our research was to identify the associations of the studied polymorphic variants of the *ACE* and *AT2R1* genes with neuroimaging changes, data from arterial duplex ultrasound and cognitive functioning in patients with chronic vascular encephalopathy (CVE). **Materials and methods.** A retrospective analysis of 145 medical records of patients with CVE was conducted, of which 18 patients underwent a molecular genetic study. The control group consisted of 12 people representative in terms of age and gender. Neuroimaging was performed using multislice computed tomography or magnetic resonance imaging. The state of cerebral blood flow was studied using transcranial duplex ultrasound of intracranial and extracranial vessels. The cognitive functioning was tested using the Montreal Cognitive Assessment. **Results.** When analyzing the associations of polymorphic I/D variants of the *ACE* gene and A1166C of the *AT2R1* gene with neuroimaging changes and parameters of cerebral hemodynamics in CVE among carriers of I and D alleles of the *ACE* gene, a probable relationship was found between their frequency distribution and the presence/absence of gliosis phenomena (62.69 % of D allele

carriers were diagnosed with gliosis, $p < 0.05$); a probable relationship between the frequency distribution of the D/D genotype of the *ACE* gene and the presence of angiospasm (in 72.73 % of patients), insufficiency of blood flow in the carotid system (72.73 % of cases) and vertebrobasilar insufficiency (in 36.36 % of people). When evaluating the dependence of cognitive functions based on the Montreal Cognitive Assessment score in patients with CVE on the polymorphic I/D variants of the *ACE* gene and A1166C of the *AT2R1* gene, probable changes were revealed in the frequency distribution of genotypes and alleles of the polymorphic I/D variant of the *ACE* gene ($\chi^2 = 11.33$; $p = 0.023$), while all carriers of the D/D genotype have impaired cognitive functioning (moderate in 36.36 % and mild in 63.64 % of cases), which also corresponds to the frequency of the D allele distribution in this cohort of patients (29.63 % of people have a moderate cognitive impairment and 70.37 % — a mild cognitive impairment, $p = 0.013$). **Conclusions.** The study results indicate that the *ACE* gene may be involved in the development of neuroimaging changes and cognitive decline in CVE.

Keywords: chronic vascular encephalopathy; cognitive function; *ACE* gene; *AT2R1* gene

Ефективність Мемопруву у нейрональному відновленні після ішемічного інсульту

Резюме. Ішемічний інсульт залишається однією з головних причин смертності й інвалідності в усьому світі. Найчастішими наслідками ішемічного інсульту є руховий дефіцит, проблеми з мовленням і когнітивна дисфункція, яка незалежно від ступеня тяжкості післяінсультного стану поступово погіршується, що негативно впливає на якість життя пацієнтів. Це обумовлює необхідність пошуку оптимальних стратегій для нейронального відновлення. Мемопрув є засобом на основі пептидів, який чинить нейропротекторну й прокогнітивну дію. У пілотному рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні фази IV STROKE (Balea M. et al., 2020) була доведена ефективність і безпека прийому 90 мг Мемопруву один раз на добу протягом 90 днів пацієнтам середнього і старшого віку з когнітивними розладами після супратенторіального ішемічного інсульту. На 90-й день між досліджуваними групами спостерігалися статистично вірогідні відмінності в базових показниках за Монреальською когнітивною шкалою (MoCA), госпітальною шкалою тривоги та депресії (HADS) — субшкалою тривожності, за результатами тесту встановлення послідовності кольорів 1 (Color Trails 1) і тесту пошуку символів (неправильне число). У вторинному аналізі пілотного рандомізованого контрольованого дослідження фази IV N-PEP-12 STROKE був виявлений вплив Мемопруву на електричну активність мозку і наявність взаємозв'язків між параметрами EEG і показниками нейропсихологічних шкал. Через 90 днів лікування в групі Мемопруву реєструвалось збільшення альфа-активності в сегментах EC1 і EO2, збільшення величини спектральної щільності бета-потужності на EC1, COG1, EO2 і EC2, невелике збільшення абсолютної тета-потужності на сегментах COG1, COG3 і EO2. Це свідчить, що призначення 90 мг Мемопруву протягом 90 днів після інсульту спряє підвищення активності в усіх частотних діапазонах, особливо тета-активності при $\alpha = 0,05$.

Ключові слова: ішемічний інсульт; нейровідновлення; EEG; Мемопрув

На сьогодні ішемічний інсульт залишається однією з головних причин смертності й інвалідності в усьому світі. У 2016 році це захворювання посідало 5-те місце серед усіх причин смерті після ішемічної хвороби серця, хронічної обструктивної хвороби легень, геморагічного інсульту й інфекцій нижніх дихальних шляхів. Ішемічний інсульт має різні наслідки, які залежать від тяжкості й локалізації ураження мозку.

Стандартною ознакою ішемічного інсульту, поряд з руховим дефіцитом і проблемами з мовленням, є когнітивна дисфункція. На відміну від фізичних порушень, які зазвичай поліпшуються на етапі відновлення, когнітивний дефіцит, незалежно від ступеня тяжкості післяінсультного стану, поступово погіршується, що негативно впливає на якість життя пацієнтів.

З епідеміологічної точки зору поширеність когнітивних порушень коливається в широкому діапазоні — від 20 до 80 % усіх випадків інсульту залежно від кількох факторів, що включають соціально-економічні детермінанти здоров'я (вік, раса, професія, географіч-

ний розподіл), судинні фактори ризику (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіперліпідемія, куріння, фібриляція передсердь) і діагностичні критерії, включно з комплексною нейропсихологічною оцінкою.

Судинні когнітивні порушення — це широкий спектр судинних розладів, починаючи від легкого когнітивного дефіциту і закінчуючи деменцією, з наслідками для всіх когнітивних і поведінкових доменів. Лакунарні інсульти, мікроінфаркти і «тихі» інсульти є важливими факторами ризику деменції. Вони негативно впливають на виконавчу діяльність, зокрема робочу пам'ять, абстрактне мислення, розмірковування, швидкість мовлення і когнітивну гнучкість. Тому постійний пошук шляхів оптимізації інструментів для прогнозування, моніторингу і клінічного ведення пацієнтів, які перенесли інсульт, має першорядне значення.

Мемопрув є засобом на основі пептидів, який у даний час продається під брендами Sebrium® і Memoprove®. В експериментальних роботах, а також клінічних дослідженнях, що проводились серед паціє-

ентів, які страждали від вікового когнітивного дефіциту, цей засіб продемонстрував нейропротекторну й прокогнітивну дію. Було доведено, що прийом 90 мг Мемопруву один раз на добу протягом 30 днів вірогідно поліпшує порушення пам'яті в літніх людей із суб'єктивними скаргами на пам'ять (Crook T.H. et al., 2005). Крім того, було задокументовано, що 90-денний курс прийому Мемопруву у дозі 90 мг/день забезпечує сприятливий лікувальний ефект на когнітивний дефіцит після ішемічного інсульту в дорослих. При використанні кількісного аналізу спектральної електроенцефалографії Х.А. Alvarez et al. (2005) продемонстрували, що одноразовий прийом Мемопруву призводить до зниження повільної дельта-активності мозку й поліпшує пильність.

У пілотному рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні фази IV N-PEP-12 STROKE (Balea M. et al., 2020), яке проводилося в осіб середнього й старшого віку, що перенесли супратенторіальний ішемічний інсульт, оцінювалися ефективність і безпека перорального прийому 90 мг Мемопруву один раз на добу протягом 90 днів для підтримки процесів нейровідновлення порівняно з контрольною групою.

Критерії включення/виключення з дослідження

Критеріями включення в дослідження були: початок інсульту за 30–120 днів до скринінгу; ішемічний характер інсульту; супратенторіальна локалізація інсульту; підтвердження його на КТ або МРТ; відсутність значущої інвалідності в результаті інсульту (показник за модифікованою шкалою Ранкіна до інсульту становив 0 або 1); показник за комунікативною шкалою Goodglass і Kaplan > 2 під час скринінгу; протягом 3 місяців до даного інсульту в пацієнта не було жодних інших інсультів; вік від 18 до 80 років (включно); надання пацієнтом письмової інформованої згоди на участь у дослідженні.

З дослідження були виключені пацієнти з уже існуючими активними неврологічними й хронічними психіатричними захворюваннями (депресія, шизофренія, біполярна хвороба або деменція за даними короткого інформаційного опитувальника щодо зниження когнітивних функцій у літніх людей), тяжкими хворобами печінки, нирок, серця або легенів, термінальними захворюваннями з прогнозом виживання до 1 року, залежністю від будь-яких речовин (включно з алкоголем), травмами домінуючої руки, що (на думку дослідника) могли б впливати на збір даних, вагітністю, лактацією, геміанопсією, глаукомою і короткозорістю понад 3,00 діоптрії (включно).

Проведення дослідження

Оцінки досліджень проводились протягом трьох візитів: 1) на початковому етапі; 2) на 30-й день і 3) на 90-й день. Пацієнти, які відповідали критеріям включення й виключення, за допомогою генератора випадкових чисел були рандомізовані (у співвідношенні 2 : 1) у групу прийому Мемопруву або контрольну групу. Доза засобу, шлях його введення і тривалість лікування були

обрані відповідно до стандартних інструкцій із застосування, наданих виробником Мемопруву. Пацієнти з групи лікування самостійно приймали перорально 90 мг Мемопруву у формі капсул один раз на день протягом 90 днів поспіль після базової оцінки показників.

Дослідники, які проводили оцінку клінічних результатів, були «засліплені» щодо будь-якої інформації, яка могла вказувати на розподіл досліджуваних груп. Усі дані, отримані в контексті клінічного дослідження, підпадали під дію стандартних процедур захисту даних відповідно до загального регламенту.

Оцінка результатів дослідження

Для оцінки первинного результату було обрано п'ять нейропсихологічних шкал на основі даних щодо надійності, валідності й широкого застосування в інших клінічних дослідженнях інсульту і когнітивних порушень: 1) Монреальська когнітивна шкала; 2) індекс швидкості обробки (шкала інтелекту Векслера для дорослих, третє видання) — 2 субшкали (пошук символів, кодування цифрових символів); 3) запам'ятовування цифр (шкала інтелекту Векслера для дорослих, третє видання); 4) госпітальна шкала тривоги та депресії і 5) тест відновлення послідовності кольорів — 2 субшкали.

Монреальська когнітивна шкала — це інструмент оцінки когнітивних порушень за шкалою від 0 до 30. Індекс швидкості обробки (PSI) оцінює такі навички, як фокусування уваги й швидке сканування, а також розрізнення й послідовне впорядкування візуальної інформації. Ці навички вимагають наполегливості й здатності до планування, але вони чутливі до мотивації, труднощів у роботі під тиском часу і координації рухів, а також пов'язані з навичками читання, математичними навичками і функціями пам'яті. PSI включає субтести цифрового кодування символів і пошуку символів. Завдання з пошуку символів оцінює вербальну робочу пам'ять людини. На продуктивність також впливають здатність до концентрації уваги й розуміння. Завдання із запам'ятовуванням цифр є загальним компонентом багатьох шкал, включно з широко використовуюваною шкалою WAIS (шкала інтелекту Векслера для дорослих). Госпітальна шкала тривоги та депресії зазвичай використовується для визначення рівня тривожності й депресії в людини. Тест відновлення послідовності кольорів (СТТ) був розроблений для потреб щодо чутливості й специфічності стандартного тесту Trail Making Test (TMT).

Протягом клінічного дослідження особлива увага приділялася побічним явищам і побічним реакціям, пов'язаним із прийомом досліджуваного засобу.

Статистичний аналіз

Основною метою аналізу було показати перевагу Мемопруву над контрольною групою щодо показників нейровідновлення через 90 днів. Був обчислений описовий облік базових відмінностей (середнє значення, стандартне відхилення (SD), дисперсія), а також гістограми для всіх змінних безперервного результату. Середні, медіанні й різницеві гіпотези в групі розподілу

були перевірені щодо відмінності від базового показника, і ці значення різниці розраховані за допомогою незалежного зразкового t-критерію та U-тесту Манна — Уїтні. Для оптимальної порівнянності між шкалами внаслідок неоднорідного параметричного й непараметричного розподілу змінних результатів останню обрали для повідомлення результатів дослідження. Розміри ефектів (η^2 , dCohen) розраховували за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення, починаючи із статистики U-тесту Манна — Уїтні на основі загальноживаних формул перетворень та інтерпретованого показника Cohen (1988).

Трансформацію величини ефекту у співвідношення шансів (OR) було проведено на основі оцінки dCohen з використанням методів, розроблених Borenstein et al. (2009). Оцінки розміру ефекту Манна — Уїтні були додатково інтерпретовані з використанням досягнень, описаних Rahlfs і Zimmerman (2019). Було складено двосторонній багатовимірний дисперсійний аналіз (MANOVA), щоб оцінити, чи відрізняються комбіновані змінні результату залежно від дослідницьких груп за допомогою зваженої складової змінної. Припущення й передумови для моделі MANOVA були перевірені й враховані при поданні результатів.

Результати

У дослідження N-PEP-12 STROKE було включено 121 особу (контрольна група — 41, група лікування — 80), які перенесли ішемічний інсульт за 30–120 днів до скринінгу. У 9 осіб не проводилося спостереження, оскільки вони добровільно вибули з дослідження (група Мемопруву — 5 осіб, контрольна група — 4 особи). Повний аналіз популяції цього дослідження проведений у 112 осіб, які перенесли інсульт (рис. 1).

Вивчені групи були порівнянними щодо середнього віку і маси тіла. Розподіл за статтю становив приблизно 3 : 1 (чоловіки й жінки відповідно). Описова статистика щодо різниці базових показників на 30-й і 90-й день за всіма шкалами результатів наведена в табл. 1.

Показники за шкалами MoCA, HADS — субшкала тривожності, показники тесту встановлення послідовності кольорів 1 і пошуку символів (неправильне число) на 90-й день були статистично вірогідними. Розподіл був однаковим за візуальною оцінкою, що вказує на середню різницю між двома групами. За шкалою MoCA на 90-й день спостерігався граничний «проміжний ефект» на користь групи прийому Мемопруву (dCohen = 0,491, η^2 = 0,057, OR = 2,436, p = 0,010). За HADS — субшкалою тривожності й у тесті встановлення послідовності кольорів 1 на 90-й день зареєстрували

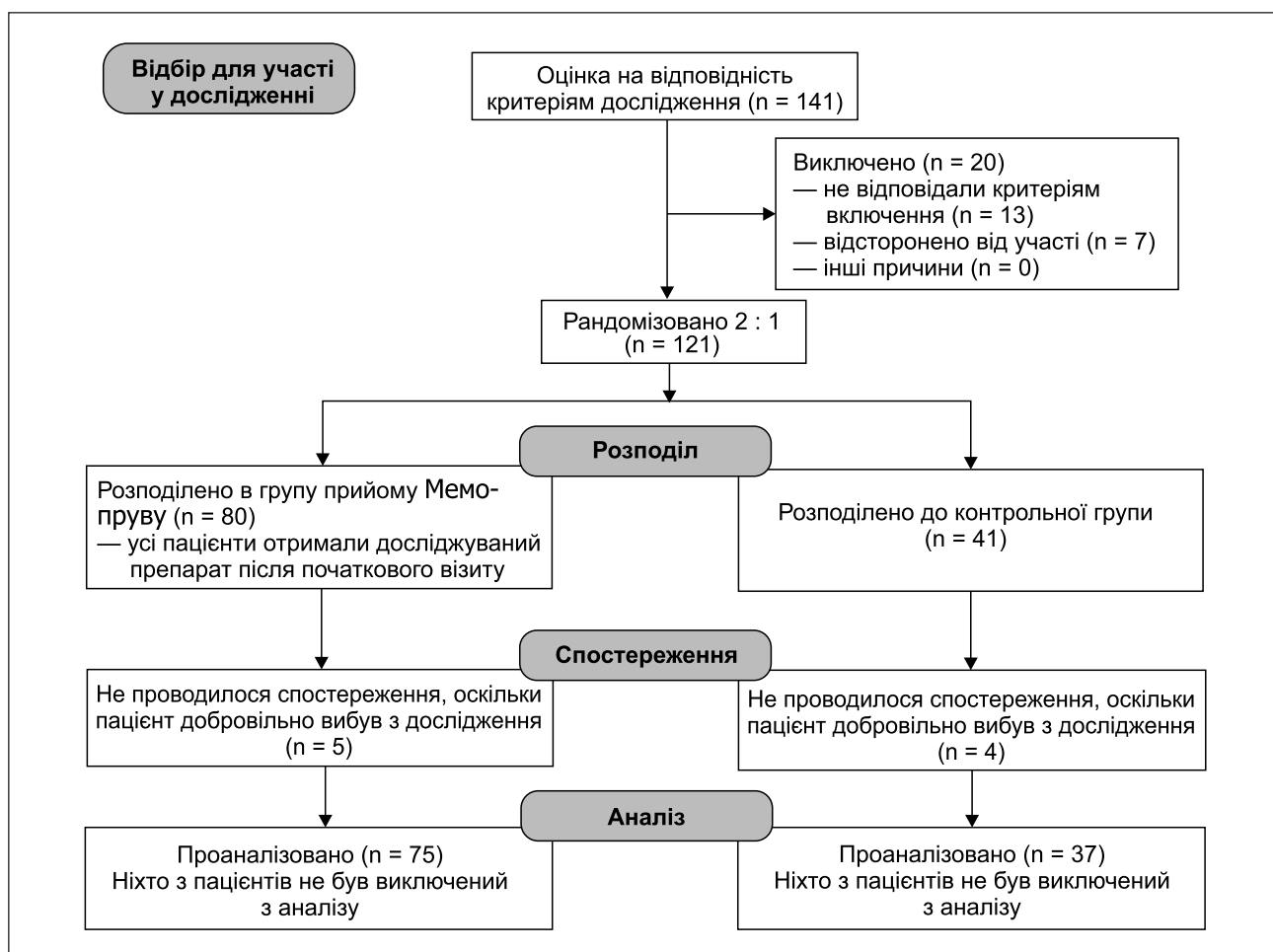


Рисунок 1. Блок-схема CONSORT, що висвітлює участь пацієнтів у дослідженні Мемопруву

Таблиця 1. Описова статистика щодо різниці базових показників на 30-й і 90-й день (усі шкали результатів)

Група лікування		Контрольна група				Мемопрув			
Візит	Шкали	Середнє значення		Стандартне відхилення	Дисперсія	Середнє значення		Стандартне відхилення	Дисперсія
		Статистика	Стандартна помилка	Статистика	Статистика	Статистика	Стандартна помилка	Статистика	Статистика
День 30	MoCA	1,5405	0,30163	1,83477	3,366	1,2933	0,23076	1,99847	3,994
	HADS — субшкала тривожності	-0,7297	0,22477	1,36725	1,869	-0,9467	0,23702	2,05264	4,213
	HADS — субшкала депресії	-0,5946	0,22077	1,34287	1,803	-0,8667	0,23962	2,07516	4,306
	Тест встановлення послідовності кольорів 1 (Color trail 1)	-4,8108	1,25432	7,62976	58,213	-6,76	1,17248	10,154	103,104
	Тест встановлення послідовності кольорів 2 (Color trail 2)	-9,5946	2,65918	16,17519	261,637	-10,9867	1,48075	12,82364	164,446
	Запам'ятовування цифр у прямому порядку	1,0541	0,30498	1,85511	3,441	1,32	0,15672	1,35726	1,842
	Запам'ятовування цифр у зворотному порядку	0,3784	0,29345	1,78499	3,186	0,6533	0,16051	1,39005	1,932
	Кодування цифрових символів	3,7568	1,10853	6,74292	45,467	2,2267	0,40607	3,51665	12,367
	Правильний пошук символів	1,7297	0,36689	2,2317	4,98	1,4	0,55734	4,82673	23,297
	Неправильний пошук символів	-0,7568	0,22396	1,3623	1,856	-0,3467	0,16163	1,39974	1,959
День 90	MoCA	1,6757	0,30029	1,82656	3,336	2,48	0,20826	1,8036	3,253
	HADS — субшкала тривожності	-1	0,29764	1,81046	3,278	-1,2667	0,27002	2,33848	5,468
	HADS — субшкала депресії	-1,1351	0,26327	1,60143	2,565	-1,52	0,26668	2,30956	5,334
	Тест встановлення послідовності кольорів 1 (Color trail 1)	-7,1351	1,39775	8,50216	72,287	-8,7333	1,66688	14,43563	208,387
	Тест встановлення послідовності кольорів 2 (Color trail 2)	-14,8378	2,66653	16,21987	263,084	-12,2533	2,23624	19,36638	375,057
	Запам'ятовування цифр у прямому порядку	1,8108	0,28432	1,72945	2,991	1,9467	0,17491	1,51473	2,294
	Запам'ятовування цифр у зворотному порядку	1,3514	0,23319	1,41845	2,012	1,76	0,17485	1,51426	2,293
	Кодування цифрових символів	6,2973	1,46371	8,90339	79,27	4,68	0,55383	4,79628	23,004
	Правильний пошук символів	1,8378	0,53344	3,24477	10,529	2,9733	0,51078	4,42344	19,567
	Неправильний пошук символів	-1,3243	0,22612	1,37546	1,892	-0,64	0,16619	1,43922	2,071

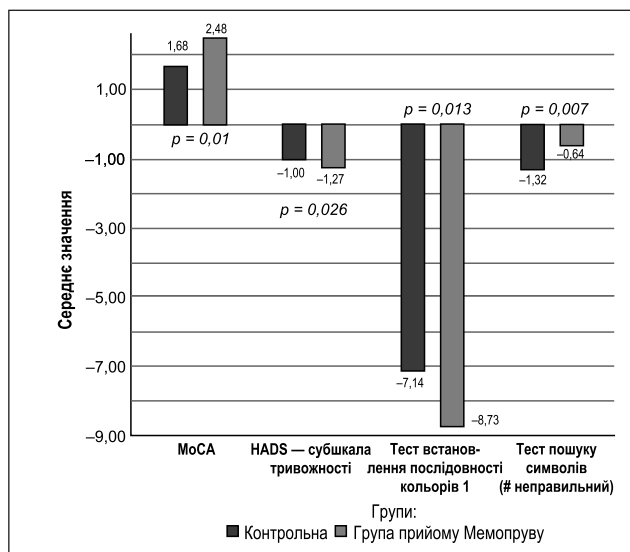


Рисунок 2. 95% довірчі інтервали для тестів зі статистично вірогідними груповими відмінностями. Столпчики: середні значення для статистично вірогідного 90-го дня — базові відмінності; темно-сірий: контрольна група; світло-сірий: група прийому Мемопруву; значення p: гіпотеза розподілу для U-тестів Манна — Уїтні

ефект від малого до середнього на користь Мемопруву (dCohen = 0,424, $\eta^2 = 0,043$, OR = 2,157, p = 0,026; dCohen = 0,481, $\eta^2 = 0,055$, OR = 2,3927, p = 0,013 відповідно). Щодо помилок у тесті пошуку символів спостерігався «проміжний» ефект на користь контрольної групи (dCohen = 0,501, $\eta^2 = 0,059$, OR = 2,4811, p = 0,007). Непараметричні різниці в групах, які були статистично вірогідними на 90-й день, наведені у вигляді стовпчикових діаграм (рис. 2).

На основі різниці в групах було проведено односторонній багатовимірний дисперсійний аналіз для

визначення ефекту розподілу лікування на комбінований ансамбль залежних змінних на 90-й день: MoCA, HADS — субшкала тривожності, HADS — субшкала депресії, тест запам'ятовування цифр у прямому порядку, тест запам'ятовування цифр у зворотному порядку, тест встановлення послідовності кольорів 1, тест встановлення послідовності кольорів 2, кодування цифрових символів, тест пошуку символів (# правильний), тест пошуку символів (# неправильний). Особи в групі лікування Мемопруву мали загальну описову перевагу. Відмінності між двома групами в рамках комбінованої моделі були статистично вірогідними (F = 2,191, p = 0,024; A Wilks' $\Lambda = 0,882$).

Існував лінійний взаємозв'язок між залежними змінними, оцінений за допомогою діаграми розподілу, і не було жодних доказів мультиколінеарності за кореляцією Пірсона ($r < 0,9$). За оцінкою під час огляду бокс-ділянки було встановлено декілька одноваріантних відхилень даних, а за оцінкою з використанням відстані Махаланобіса не встановлено жодних великих багатоваріантних неточних даних. За оцінкою за тестом Шапіро — Уїлка встановлений нормальний розподіл шкал результатів (p > 0,05). Комбінована модель у багатовимірному тесті дала значення p = 0,024 для суміжних залежних змінних без коригування Бонферроні. Оцінки контрастності доступні для всіх показників у табл. 2.

Частота побічних ефектів у досліджуваних групах була однаковою (лікування: 16 % проти контролю: 13,5 %). Оцінки ризику побічних ефектів також були однаковими (у контрольній групі співвідношення шансів = 1,145; 95% довірчий інтервал: 0,520–2,250; в групі лікування співвідношення шансів = 0,939; 95% довірчий інтервал: 0,670–1,318). Смертей під час дослідження не зафіксовано.

Отже, в клінічному дослідженні оцінювали безпеку й ефективність засобу Мемопруву у дорослих серед-

Таблиця 2. Результати контрасту (K-матриця) моделі MANOVA на основі матриці коефіцієнта контрастності групи лікування, що виділяє змінні, залежні від суглобів

Залежна змінна	Оцінка контрасту	Відмінності (оцінка — гіпотеза)	Стандартна помилка	Sig.	95% довірчий інтервал для різниці	
					Нижня межа	Верхня межа
MoCA	0,804	0,804	0,364	0,029	0,083	1,525
HADS — субшкала тривожності	-0,267	-0,267	0,438	0,544	-1,135	0,601
HADS — субшкала депресії	-0,385	-0,385	0,423	0,365	-1,223	0,453
Запам'ятовування цифр у прямому порядку	0,136	0,136	0,319	0,671	-0,496	0,768
Запам'ятовування цифр у зворотному порядку	0,409	0,409	0,298	0,173	-0,182	0,999
Тест встановлення послідовності кольорів 1 (Color trail 1)	-1,598	-1,598	2,572	0,536	-6,694	3,498
Тест встановлення послідовності кольорів 2 (Color trail 2)	2,585	2,585	3,696	0,486	-4,740	9,909
Кодування цифрових символів	-1,617	-1,617	1,293	0,214	-4,180	0,945
Правильний пошук символів	1,135	1,135	0,819	0,168	-0,487	2,758
Неправильний пошук символів	0,684	0,684	0,285	0,018	0,120	1,249

нього і старшого віку, які перенесли супратенторіальний ішемічний інсульт за 30–120 днів до включення в дослідження. Результати вказують на перевагу Мемопруву на 30-й і 90-й дні після лікування. Статистично вірогідні відмінності показників на 90-й день на користь групи лікування проявлялися в невеликому/середньому ступені вираженості ефектів за шкалами MoCA, HADS — субшкала тривоги і тестом встановлення послідовності кольорів 1, продовжуючи чітку тенденцію, що спостерігалася на 30-й день. Щодо одного параметра субшкали пошуку символів (кількість помилок), незважаючи на описову перевагу Мемопруву в іншому оціненому показнику індексу швидкості обробки (кодування символів цифр), спостерігалися статистично вірогідні результати на користь контрольної групи (тобто в контрольній групі було зареєстровано більш виражене поліпшення у вигляді меншої кількості помилок порівняно з базовим рівнем). Субшкали індексу швидкості обробки, як правило, вимірюють змішані результати між аналізованими субшкалами і часовими точками. Показники за субшкалами запам'ятовування цифр у прямому й зворотному порядку були гранично статистично вірогідними на користь групи лікування.

Усе це надає чіткий доказ щодо ефективності засобу Мемопрув у посиленні нейровідновлення після перенесеного супратенторіального ішемічного інсульту, що сприяє поліпшенню когнітивних і психічних показників.

Вторинний аналіз пілотного рандомізованого контрольованого дослідження фази IV N-PEP-12 STROKE, проведений L.L. Pora et al., був присвячений подальшому вивченню впливу Мемопруву на електричну активність мозку, яка була оцінена за допомогою показників електроенцефалографії (ЕЕГ), виміряних в активному стані та стані спокою на початковому етапі й через 90 днів після лікування пацієнтів з ішемічним інсультом. Вторинною кінцевою точкою було виявлення взаємозв'язків між параметрами ЕЕГ і показниками доступних нейропсихологічних шкал. ЕЕГ і нейропсихологічні оцінки двох візитів були вилучені з архіву дослідження: T1 (базовий рівень, 30–120 днів після інсульту) і T2 (90 днів після T1).

Для аналізу було доступно п'ять нейропсихологічних шкал: 1) Монреальська когнітивна шкала; 2) індекс швидкості обробки (шкала інтелекту Векслера для дорослих, третє видання, PSI) — 2 субшкали (пошук символів (PSC), кодування цифрових символів (PSS)); 3) запам'ятовування цифр (шкала інтелекту Векслера для дорослих, третє видання (DSF, DSB)); 4) госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS-d, HADS-a) і 5) тест відновлення послідовності кольорів — 2 субшкали (CL1, CL2).

Проведення аналізу

Сигнали біоелектричної активності головного мозку реєструвалися за допомогою 32-канального електроенцефалографа Nicolet® (Natus Medical). Записи ЕЕГ проводилися для кожного пацієнта як у стані спокою, так

і при виконанні когнітивних завдань у наступній послідовності: 1) очі відкриті (EO1) — 5 хв; 2) очі закриті (EC1) — 5 хв; 3) когнітивні завдання, які виконувалися на планшетному пристрої з використанням CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) з чутливістю до виявлення змін у нейропсихологічних показниках (швидкість реакції — COG1; увага — COG2; робоча пам'ять — COG3) — 10 хв; 4) очі відкриті (EO2) — 5 хв; 5) очі закриті (EC2) — 5 хв. Програмне забезпечення Brain Vision Analyzer використовувалося для попередньої обробки, видалення непотрібних сигналів і аналізу отриманих даних ЕЕГ. Для проведення статистичного аналізу сигналів ЕЕГ були виконані додаткові процедури реструктуризації даних (перетворення в довгий формат, об'єднання з використанням середніх значень) за допомогою Microsoft Excel.

Вплив лікування, часу й абсолютної потужності ЕЕГ, виміряної у двох часових точках (T1 = 30–120 днів після інсульту і T2 = 90 днів після T1) у різних частотних діапазонах, тестували з використанням дисперсійного аналізу повторних вимірювань ANOVA. Взаємозв'язки між когнітивними порушеннями, виміряними за допомогою нейропсихологічних шкал (MoCA, HADS-d, HADS-a, CL1, CL2, DSF, DSB, PSC, PSS), і абсолютною спектральною потужністю в різних частотних діапазонах були оцінені за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена (ρ). Усі статистичні тести, використані при аналізі даних, були двосторонніми. Через багаторазове тестування (тета, бета, альфа, дельта, співвідношення дельта/альфа (DA) і співвідношення (дельта + тета)/(альфа + бета) (DTAB)) рівень значущості оцінювали при $\alpha' = 0,008$, застосовуючи поправку Бонферроні (α -скоригований = 0,05/6). Усі статистичні аналізи були проведені з використанням R версії 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Результати

Зі 112 пацієнтів, які брали участь у початковому пілотному рандомізованому контрольованому дослідженні фази IV N-PEP-12 STROKE, для подальшого аналізу були відібрані 57 хворих: 39 у групі Мемопруву і 18 у групі контролю. У цих групах не було зареєстровано суттєвих відмінностей за віком (Мемопрув: $61,59 \pm 11,11$ року порівняно з контрольною групою: $64,50 \pm 9,81$ року; $p = 0,345$), статтю (частка пацієнтів чоловічої статі Мемопрув = 88,9 % порівняно з контрольною групою = 76,9 %; $p = 0,473$), клінічними характеристиками (табл. 3).

Дисперсійний аналіз повторних вимірювань ANOVA, який використовувався для порівняння груп на початковому рівні дослідження (T1 = 30–120 днів після інсульту), не виявив статистично значущих відмінностей для альфа, бета, дельта, тета, DA і DTAB частот у часовій точці T1 (WTS = 1,19, $p = 0,284$ для альфа, WTS = 1,73, $p = 0,195$ для бета, WTS = 0,11, $p = 0,744$ для дельта, WTS = 5,16, $p = 0,028$ для тета, WTS = 0,24, $p = 0,634$ для DA і WTS = 0,04, $p = 0,855$ для DTAB).

На початковому рівні спектральна щільність потужності в діапазоні частот альфа, дельта, DA і DTAB пока-

зала значні відмінності між аналізованими сегментами EEG (WTS = 31,66, $p = 0,002 < 0,008$ в альфа-діапазоні, WTS = 122,54, $p < 0,001$ для дельти, WTS = 86,91, $p < 0,001$ для DA, WTS = 75,36, $p < 0,001$ для DTAB).

Основні та взаємопов'язані ефекти часу, сегментів EEG і груп на глобальну абсолютну спектральну потужність, вимірювану в діапазоні частот альфа, бета, дельта, тета, DA і DTAB

У табл. 2 показано вплив режимів EEG, часових точок (T1 = 30–120 днів після інсульту і T2 = 90 днів після T1), груп лікування (щоденний прийом Мемопруву у дозі 90 мг порівняно з контролем), міжсуб'єктних, внутрішньосуб'єктних факторів на абсолютну спектральну потужність. Для доведення закономірності змін значень абсолютної потужності залежно від часу (T2 проти T1) використовувався термін «взаємодія груп за часовими точками», який не виявив значущого взаємозв'язку між групою лікування і часом в альфа ($p = 0,364$), бета ($p = 0,876$), тета ($p = 0,644$), дельта ($p = 0,642$), DA ($p = 0,516$) і DTAB ($p = 0,348$) частотних діапазонах.

Дисперсійний аналіз повторних вимірювань ANOVA показав значні відмінності в абсолютній потужності між станами EEG в альфа ($P = 0,001$), бета, тета, дельта, DA і DTAB частотних діапазонах

($p < 0,001$). Істотних відмінностей у середніх значеннях абсолютної потужності між T1 (альфа: $m = 0,259$, $SD = 0,097$; бета: $M = 0,193$, $SD = 0,053$; дельта: $M = 0,359$, $SD = 0,106$; тета: $M = 0,232$, $SD = 0,066$; DA: $M = 1,513$, $SD = 0,582$; і DTAB: $M = 1,353$, $SD = 0,378$) і T2 (альфа: $m = 0,259$, $SD = 0,113$; бета: $m = 0,197$, $SD = 0,058$; дельта: $M = 0,345$, $SD = 0,102$; тета: $M = 0,232$, $SD = 0,072$; DA: $M = 1,493$, $SD = 0,626$; і DNAB: $M = 1,333$, $SD = 0,396$) у всіх частотних діапазонах ($p > 0,008$) не спостерігалось.

Аналогічні результати були отримані для різниці середніх значень абсолютної спектральної щільності потужності між групами Мемопруву і контролю в усіх частотних діапазонах (табл. 4), за винятком тета-діапазону, де спостерігалася значуща різниця в абсолютній потужності на рівні $\alpha = 0,05$ ($M_{control} = 0,218$, $SD_{control} = 0,063$ порівняно з MN-PEP-12 = 0,239, SDN-PEP = 0,071, $p = 0,023$). При рівні $\alpha = 0,008$ це відмінності були незначними.

Отже, результати табл. 2 не показали суттєвої взаємодії між групою, часовими точками й режимами EEG ($p > 0,008$), за винятком спектральної щільності потужності для тета-частот, де абсолютна потужність у досліджуваних сегментах EEG значно відрізнялася при $\alpha = 0,05$, але незначно — при $\alpha' = 0,008$ (сегмент EEG за часовими точками: $p = 0,03$) (рис. 3).

Таблиця 3. Демографічні й клінічні характеристики пацієнтів, які перенесли інсульт, у різних групах дослідження

Змінна	Рівень вимірювання	Уся вибірка (n = 57)	Контрольна група (n1 = 18)	Мемопрув (n2 = 39)	P
Вік ^a	Роки	62,51 ± 10,71	64,50 ± 9,81	61,59 ± 11,11	0,345
Стать ^b	Жінки	11 (19,3)	2 (11,1)	9 (23,1)	0,473
	Чоловіки	46 (80,7)	16 (88,9)	30 (76,9)	
Домінуюча рука ^b	Ліва	5 (8,8)	3 (16,7)	2 (5,1)	0,312
	Права	52 (91,2)	15 (83,3)	37 (94,9)	
Тяжкість інсульту ^b	Легкий	20 (35,1)	5 (27,8)	15 (38,5)	0,795
	Середній	34 (59,6)	12 (66,7)	22 (56,4)	
	Середньотяжкий	3 (5,3)	1 (5,6)	2 (5,1)	
Судинний басейн ^b	Ліва передня мозкова артерія	2 (3,5)	0 (0,0)	2 (5,1)	1,00
	Ліва середня мозкова артерія	28 (49,1)	8 (44,4)	20 (51,3)	0,777
	Ліва задня мозкова артерія	3 (5,3)	1 (5,6)	2 (5,1)	1,00
	Права середня мозкова артерія	23 (40,4)	8 (44,4)	15 (38,5)	0,669
	Права задня мозкова артерія	3 (5,3)	1 (5,6)	2 (5,1)	1,00
Тип інсульту ^b	КардіоеMBOLічний	13 (22,8)	4 (22,2)	9 (23,1)	1,00
	Лакунарний	11 (19,3)	3 (16,7)	8 (20,5)	1,00
	Тромботичний	46 (80,7)	15 (83,3)	31 (79,5)	1,00

Примітки: ^a — дані виражені як середнє ± стандартне відхилення вибірки; ^b — абсолютна (відносна) частота (%); p-значення отримані за критерієм Стьюдента для незалежних вибірок з однаковими дисперсіями, χ^2 -квадратом або точним критерієм Фішера; статистична значущість досягнута для $p < 0,05$.

Таблиця 4. Результати ANOVA-RM за абсолютною потужністю, вимірюною на всій шкірі голови (глобально), як залежна змінна

Частотна смуга	Незалежні змінні	WTS ^a статистика	Df	p-значення ^b
Альфа	Група	0,43	1	0,513
	Часові точки	0,03	1	0,871
	Сегменти ЕЕГ	35,52	6	0,001
	Групові × часові точки	0,86	1	0,364
	Група × сегменти ЕЕГ	7,69	6	0,394
	Сегменти ЕЕГ × часові точки	18,44	6	0,03
	Група × сегменти ЕЕГ × часові точки	4,26	6	0,724
Бета	Група	1,78	1	0,189
	Часові точки	0,14	1	0,713
	Сегменти ЕЕГ	40,28	6	< 0,001*
	Групові × часові точки	0,03	1	0,876
	Група × сегменти ЕЕГ	4,05	6	0,752
	Сегменти ЕЕГ × часові точки	9,07	6	0,284
	Група × сегменти ЕЕГ × часові точки	5,03	6	0,633
Дельта	Група	2,65	1	0,110
	Часові точки	3,61	1	0,060
	Сегменти ЕЕГ	142,77	6	< 0,001*
	Групові × часові точки	0,22	1	0,642
	Група × сегменти ЕЕГ	7,44	6	0,394
	Сегменти ЕЕГ × часові точки	11,41	6	0,166
	Група × сегменти ЕЕГ × часові точки	3,28	6	0,818
Тета	Група	5,73	1	0,023
	Часові точки	0,08	1	0,777
	Сегменти ЕЕГ	37,09	6	< 0,001*
	Групові × часові точки	0,21	1	0,644
	Група × сегменти ЕЕГ	5,33	6	0,606
	Сегменти ЕЕГ × часові точки	3,14	6	0,836
	Група × сегменти ЕЕГ × часові точки	5,87	6	0,536
DA	Група	0,01	1	0,909
	Часові точки	0,26	1	0,620
	Сегменти ЕЕГ	131,36	6	< 0,001*
	Групові × часові точки	0,44	1	0,516
	Група × сегменти ЕЕГ	6,95	6	0,444
	Сегменти ЕЕГ × часові точки	1,91	6	0,945
	Група × сегменти ЕЕГ × часові точки	4,01	6	0,742
DTAB	Група	0,06	1	0,806
	Часові точки	1,03	1	0,313
	Сегменти ЕЕГ	114,44	6	< 0,001*
	Групові × часові точки	0,92	1	0,348
	Група × сегменти ЕЕГ	4,15	6	0,730
	Сегменти ЕЕГ × часові точки	1,64	6	0,963
	Група × сегменти ЕЕГ × часові точки	5,01	6	0,632

Примітки: група – міжсуб'єктний фактор (контрольна група і Мемопрув); часові точки – внутрішньосуб'єктний фактор: T1 – 30–120 днів після інсульту та T2 – через 90 днів після T1; сегменти ЕЕГ: EO1 – очі відкриті 1, EO2 – очі відкриті 2, COG1 – когнітивне завдання 1, COG2 – когнітивне завдання 2, COG3 – когнітивне завдання 3, EC1 – заплющені очі 1, EC2 – заплющені очі 2; група × часова точка – ефект взаємодії;

^a – WTS – статистика за Вальдом; ^b – р-значення на основі параметричного бутстре-пу (WTS); кількість ітерацій – 10 000 для повторної вибірки; * – значуще для $\alpha' = 0,008$; значущі результати для $\alpha = 0,05$ позначені курсивом.

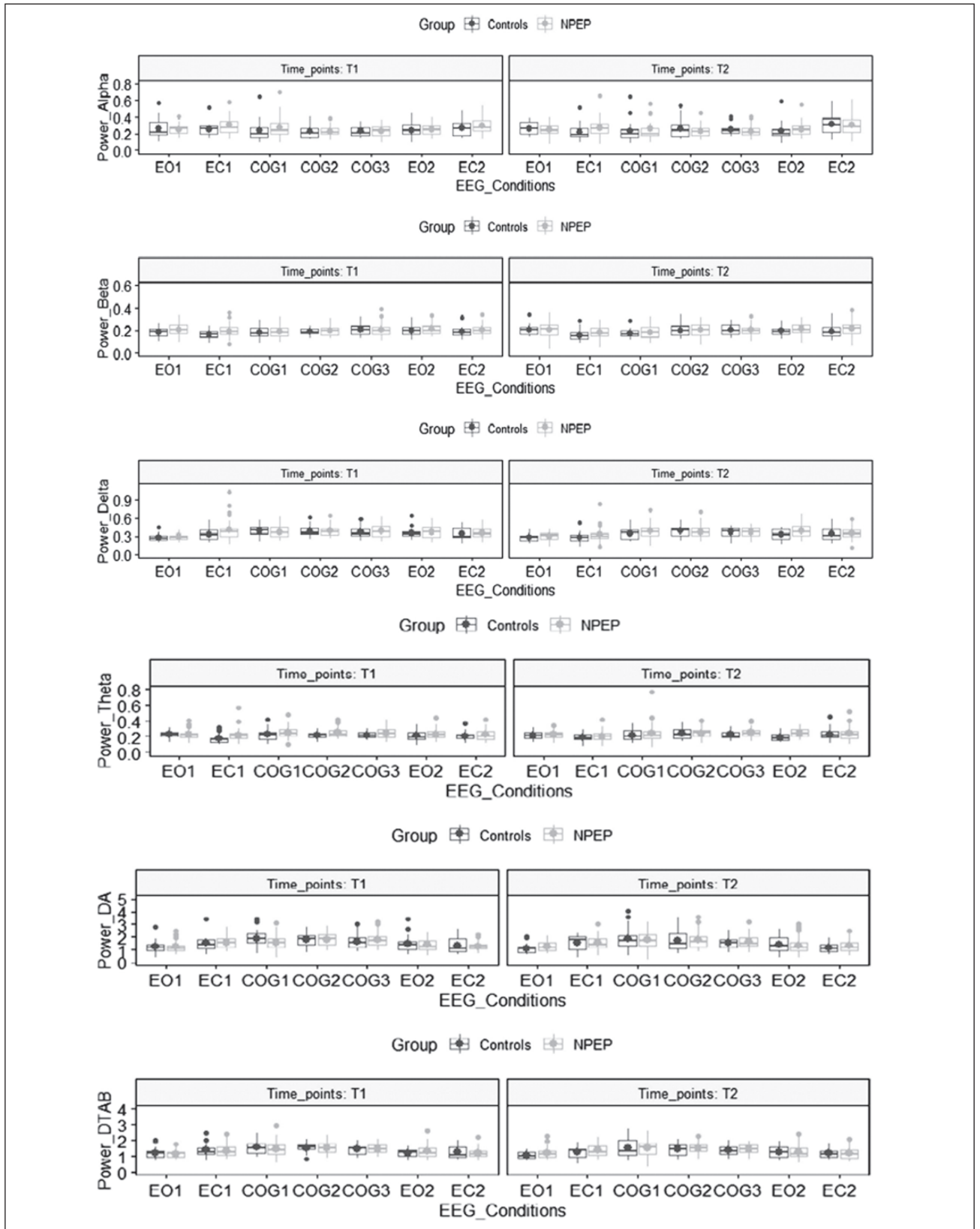


Рисунок 3. Блок-графіки спектральної потужності, вимірюваної в альфа-, бета-, дельта- і тета-діапазонах, стратифіковані за часовими точками (T1 = базове відвідування, T2 = 90 днів після базового відвідування), станом EEG і лікування

Примітка: точки всередині графіків відображають середнє значення. Скорочення: E01 – очі відкриті 1, E02 – очі відкриті 2, COG1 – когнітивне завдання 1, COG2 – когнітивне завдання 2, COG3 – когнітивне завдання 3, EC1 – із закритими очима 1, EC2 – із закритими очима 2.

Кореляції між глобальною абсолютною спектральною потужністю, вимірною в різних сегментах ЕЕГ, і показниками нейропсихологічних шкал

У сегменті EO2 (стан спокою, очі відкриті) в групі Мемопруву при T2 спостерігалися значущі позитивні кореляції на рівні $\alpha = 0,05$ між показниками шкал MoCA, DSB і абсолютною спектральною потужністю альфа-частоти ($\rho = 0,35$, $p = 0,029$), а також PSS і абсолютною спектральною потужністю альфа-частоти ($\rho = 0,33$, $p = 0,041$). Аналогічних асоціацій не виявлялося при T1 ($p > 0,008$) в обох досліджуваних групах.

Під час активного стану (COG1) у групі Мемопруву при T2 виявлялися значні позитивні кореляції на рівні $\alpha = 0,05$ між показниками шкали PSC, MoCA і DA і спектральною потужністю тета-частоти ($\rho = 0,36$, $p = 0,023$). Подібних асоціацій не було в обох досліджуваних групах при T1 ($p > 0,008$).

Обговорення

У вторинному аналізі пілотного рандомізованого контрольованого дослідження фази IV N-PEP-12 STROKE оцінювався вплив Мемопруву на ЕЕГ і взаємозв'язок між параметрами ЕЕГ і показниками нейропсихологічних шкал у пацієнтів середнього і літнього віку з недавнім (30–120 днів) супратенторіальним ішемічним інсультом.

Протягом останніх 15 років кілька досліджень зосереджувались на оцінці ЕЕГ після гострого або підгострого ішемічного інсульту, використовуючи сигнали спокою, зафіксовані за допомогою 19–64 електродних ЕЕГ, розташованих відповідно до міжнародних стандартів 10–20 або 10–10. В одному з досліджень аналіз даних ЕЕГ проводили за допомогою єдиного електрода шкіри голови, розміщеного в лобно-тім'яній ділянці. Порівняно з попередніми роботами дане дослідження має більш високу методологічну складність завдяки 32-канальній ЕЕГ, а також вимірюванню сигналів мозку в трьох різних умовах (з відкритими очима, із закритими очима і когнітивними завданнями), що демонструє більш детальну картину електронейрофізіології мозку й сприяє кращому розумінню клінічної еволюції після ішемічного інсульту.

Захисний ендогенний механізм, який діє після пошкодження мозку й сприяє відновленню нервової системи в гострій і наступних фазах інсульту, може стимулюватися застосуванням мультимодальних засобів і немедикаментозних втручань. У цьому дослідженні час початку використання Мемопруву відповідав підгострій фазі інсульту, що дозволяло модулювати й посилювати ендогенну нейропластичність.

Найважливіша коливальна активність у людському мозку належить альфа-частоті (8–13 Гц), яка обумовлює переривання психічної напруги й перешкоджає отриманню несуттєвої інформації. Вона також пов'язана з пам'яттю, сприйняттям та увагою. Тета-частоти — повільнохвильові коливання (4–8 Гц) відповідають за робочу пам'ять, відновлення епізодичної пам'яті, просторову орієнтацію і процеси емоційної регуляції. Бета-

частоти (13–30 Гц) пов'язані з інтеграцією вхідної сенсорної інформації (зорової, слухової, соматосенсорної, рухів), вибірковою увагою, короткочасною пам'яттю, розпізнаванням, емоційними станами, перцептивним і асоціативним навчанням і творчими завданнями. Коливання тета- і бета-частотних діапазонів корелюють з процесами актуалізації пам'яті, пошуку інформації й емоційним збудженням.

З 1981 року було постульовано, що дельта-активність є найвищою в ішемізованій ділянці й найбільше корелює зі зниженням регіонарного церебрального кровотоку в пацієнтів із супратенторіальним одностороннім інфарктом головного мозку. Через два десятиліття доведено, що до появи дельта-активності може спостерігатися ослаблення й уповільнення бета- і альфа-активності. У 2007 році Cuspidada et al. продемонстрували, що підвищення активності альфа- і тета-частот є предикторами кращого короткострокового результату, а підвищення дельта-активності — предиктором кращого довгострокового результату при гострому ішемічному інсульті. Згодом маркери судинних уражень DA та DTAB стали використовуватися для моніторингу й прогнозування результату інсульту. Для оцінки ефективності втручання при судинних когнітивних порушеннях ці маркери можуть бути застосовані в кореляції з нейропсихологічними шкалами.

У цьому дослідженні, незважаючи на відсутність статистично значущих середніх відмінностей абсолютної спектральної потужності між T1 і T2 у всіх частотних діапазонах ($p > 0,008$), спектральна щільність потужності на ЕЕГ у певні моменти часу була змінною в альфа-, бета-, дельта- і тета-частотах у всіх учасників дослідження (рис. 1). Ці зміни можуть свідчити про динамічну реорганізацію мозку і нейропластичність. Середні значення спектральної щільності потужності тета-частоти на ЕЕГ істотно відрізнялися при $\alpha = 0,05$ і незначно — при $\alpha' = 0,008$ (рис. 1). Як було показано в попередніх дослідженнях, альфа-активність пов'язана з обробкою інформації та когнітивними процесами, зокрема з увагою. У дослідженні, у якому взяли участь понад 200 пацієнтів, було виявлено, що через 1 і 3 місяці після інсульту найбільш вразливою когнітивною функцією є увага, а уповільнення альфа-активності може відображати недостатнє відновлення когнітивних порушень. І навпаки, збільшення альфа-активності, головним чином у лобових ділянках, позитивно корелює зі шкалою MoCA і є сприятливим прогностичним фактором у пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт.

При першому відвідуванні (T1) не було виявлено суттєвих групових відмінностей у спектральній щільності потужності, вимірної за 32-канальною ЕЕГ в альфа-, бета- і дельта-частотних діапазонах. Єдина значна різниця на рівні $\alpha = 0,05$ спостерігалася в спектрі тета-потужності на користь групи Мемопруву ($WTS = 5,16$, $p = 0,028$), але вона не залишалася значущою на рівні $\alpha' = 0,008$. При другому відвідуванні (T2) були отримані аналогічні результати.

Наявність тета-частот у цьому дослідженні може мати подвійну інтерпретацію. По-перше, тета-актив-

ність збільшується під час виконання складних розумових завдань залежно від робочої пам'яті та індивідуального емоційного статусу. Більш високі рівні префронтальної тета-активності були пов'язані з поліпшенням уваги, вербальної пам'яті і виконавчих функцій у 73 здорових літніх людей (56–70 років), що визначає її як маркер здорового нейрокогнітивного старіння. В інших дослідженнях зниження лобової тета-активності корелювало зі зниженням робочої пам'яті в літніх людей. По-друге, повідомлялося, що висока тета-активність найчастіше зустрічається при судинних і нейрогенеративних когнітивних розладах. При 1-річному спостереженні за пацієнтами з оборотним ішемічним неврологічним дефіцитом збільшення альфа- і тета-частоти виявлялося в 91,28 % випадків. Низька тета- і підвищена дельта-активність корелювали з гіршим когнітивним прогнозом.

Як продемонстровано на рис. 1, через 90 днів після другого відвідування (T2) у групі N-PEP-12 реєструвалось збільшення альфа-активності в сегментах EC1 і EO2, збільшення величини спектральної щільності бета-потужності на EC1, COG1, EO2 і EC2 порівняно з групою плацебо. На рис. 2 показано невелике збільшення абсолютної тета-потужності на сегментах COG1, COG3 і EO2. Це свідчить, що призначення 90 мг Мемопруву протягом 90 днів після інсульту спряє підвищенню активності в усіх частотних діапазонах, особливо тета-активності при $\alpha = 0,05$.

У рамках вторинної мети дослідження вивчався можливий зв'язок між параметрами ЕЕГ і нейропсихологічними шкалами. Недавні дослідження показали позитивну кореляцію між середнім значенням альфа-частоти на ЕЕГ і показниками шкали МоСА в пацієнтів з підгострим правостороннім інсультом, а також помірні й високі кореляції між співвідношеннями дельта-/тета-потужності (DTR), тета- і дельта-потужністю й показниками шкали DAR. У цьому аналізі були виявлені

статистично значущі випадки, коли пацієнти в групі Мемопруву мали позитивні кореляції між параметрами ЕЕГ і нейропсихологічними шкалами як у стані спокою, так і в активному стані. У контексті раніше задокументованих асоціацій між прийомом Мемопруву і поліпшенням показників шкал оцінки когнітивних функцій і депресії зв'язок між діапазонами спектральної потужності ЕЕГ у всіх сегментах і часових точках і доступними нейропсихологічними шкалами важко інтерпретувати, головним чином через різницю в розмірах вибірки між цими двома дослідженнями, що може бути усунуто за допомогою багатовимірного аналізу ефективності, який одночасно розглядає всі наявні результати.

Деякі обмеження даного дослідження полягають в широкому інтервалі включення (1–4 місяці від початку інсульту), відсутності стратифікації на основі тяжкості або локалізації пошкодження судин, у можливій упередженості відбору через якість збору сигналу в осіб, включених у дослідження. Щоб компенсувати згадані вище обмеження щодо контролю тяжкості й ділянки ураження в популяції, яка перенесла інсульт, було проведено усереднення за всіма показниками, що призвело до значно менш вірогідних результатів, чого слід уникати в майбутніх аналізах.

Отже, результати пілотного рандомізованого контрольованого клінічного дослідження фази IV N-PEP-12 STROKE і вторинний аналіз цього дослідження продемонстрували ефективність засобу Мемопруву щодо посилення процесів нейровідновлення в пацієнтів після супратенторіального ішемічного інсульту, що підтверджувалося поліпшенням показників за шкалами МоСА, HADS, тестом встановлення послідовності кольорів 1, субшкалою запам'ятовування цифр, підвищенням активності альфа-, бета- і тета-частот і їх позитивною кореляцією з показниками нейропсихологічних шкал.

Підготувала Тетяна Чистик ■

T. Chistyuk

Efficacy of MemoProve® in neuronal recovery after ischemic stroke

Abstract. Ischemic stroke remains one of the leading causes of death and disability worldwide. The most frequent consequences of ischemic stroke are motor deficits, speech problems, and cognitive impairment that, regardless of the severity of the post-stroke state, gradually worsens, which negatively affects the quality of life of patients. This necessitates the search for optimal strategies of neuronal recovery. MemoProve® is a peptide-based drug that has a neuroprotective and procognitive effect. In the phase IV pilot randomized controlled clinical trial STROKE (Balea M. et al., 2020), the efficacy and safety of 90 mg of MemoProve® once daily for 90 days was proven in middle-aged and elderly patients with cognitive impairment after supratentorial ischemic stroke. On the 90th day, there were statistically significant differences between the studied groups in the baseline scores of the Montreal Cognitive Assessment, the Hospital Anxiety and Depression Scale (the anxiety subscale),

the results of the Color Trails Test 1 and the symbol search test (incorrect number). In the secondary analysis of the phase IV pilot randomized controlled trial N-PEP-12 STROKE, the influence of MemoProve® on the electrical activity of the brain and the presence of relationships between electroencephalography parameters and indicators of neuropsychological scales were revealed. After 90 days of treatment, there was an increase in alpha activity on the EC1 and EO2 segments, in the spectral density of beta power on the EC1, COG1, EO2 and EC2, a slight increase in the absolute theta power on the COG1, COG3 and EO2 segments. This suggests that the administration of 90 mg of MemoProve® for 90 days after stroke will increase activity in all frequency ranges, especially theta activity at $\alpha = 0.05$.

Keywords: ischemic stroke; neurorehabilitation; electroencephalography; MemoProve®

УДК 616.12-008.331.1:616.379

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.6.2023.1019>

Зозуля І.С., Волосовець А.О., Бойко А.В.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Цільовий рівень артеріального тиску у пацієнтів в до- та післяінсультний період: особливості антигіпертензивної терапії залежно від ступеня артеріальної гіпертензії (огляд літератури)

Резюме. На сьогодні проблема ведення хворих в до- та післяінсультному періоді пов'язана з цільовим рівнем артеріального тиску. Проте це важко визначити, тому що пацієнти відрізняються за віком, давністю і ступенем артеріальної гіпертензії, супутніми захворюваннями. Інструментальні дослідження головного мозку виявляють різне його ураження, а також серця, порушення авторегуляції мозкового кровообігу, ураження атеросклеротичним процесом магістральних судин голови і шиї. Усі ці фактори, безумовно, мають вирішальне значення для планування довготривалої антигіпертензивної терапії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; інсульт; цільовий рівень артеріального тиску; огляд

На основі даних доказової медицини, особистих досліджень нами буде розглядатися кожний із аспектів, які визначають тактику базисного зниження АТ [2].

Дослідження показують, що найбільш значимим фактором ризику серцево-судинних захворювань, зокрема інсультів, є рівень систолічного АТ. Проте бажаний рівень АТ у хворих із серцево-судинними захворюваннями на тлі АГ повинен плануватися з урахуванням компенсаторних можливостей церебральної гемодинаміки [3].

Орієнтиром у таких випадках можуть слугувати такі маркери, як похилий або старечий вік, захворювання на АГ > 10 років, наявність псевдобульбарних або екстрапірамідних порушень, оклюзивних уражень магістральних артерій голови і шиї, зональних змін речовини головного мозку, а також наявність ішемічної хвороби серця і гіпертрофії лівого шлуночка [7]. При збереженні адаптивних реакцій церебральної гемодинаміки АТ допустимо знижувати на 20 % (сistolічний до 15 %, діа-

столічний — до 10 %) від стартового рівня. Разом з тим, чим більше підвищений АТ, тим більш значимою повинна бути його редукція для досягнення оптимального рівня АТ (АГ 3-го ступеня). Відповідно, з урахуванням ступеня підвищення АТ, можна уявити вираженість порушення церебральної реактивності і більш доказово планувати тактику антигіпертензивної терапії.

Як ми вже зазначали, мозкові інсульти й інфаркти залежать від ступеня підвищення АГ (гіпертонічної хвороби 1, 2, 3-го ступеня) [4, 5]. Відомо, що АГ 1-го, 2-го ступеня спостерігається у більшості осіб з підвищеним АТ. Нами встановлено, що пацієнти з АГ 1-го, 2-го ступеня мають однакову давність АГ, у них реєструється подібна частота гострих цереброваскулярних порушень [6]. Неврологічні синдроми (псевдобульбарний, екстрапірамідний), що характеризують множинні ураження головного мозку, асоційовані з гемодинамічно значимими змінами магістральних артерій голови, що частіше виявляються при АГ 2-го ступеня. Вогнищеві зміни

часто бувають однаковими, але дифузні (лейкоареоз) частіше спостерігаються при АГ 2-го ступеня. Разом з тим гіпертрофія лівого шлуночка серця, ішемічна хвороба серця виявляються майже у половини пацієнтів з АГ 2-го ступеня.

Наведені дані вказують, що більшість пацієнтів з АГ 1-го, 2-го ступеня мають достатні можливості цереброваскулярної реактивності. Усе це дозволяє знижувати АТ до оптимального і навіть абсолютного нормального рівня уже протягом першого місяця активного антигіпертензивного лікування.

При артеріальній гіпертензії 3-го ступеня (АТ більше за 180/110 мм рт.ст.), яка реєструється приблизно у 40 % пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями, 2/3 цих пацієнтів в анамнезі мають гострі порушення мозкового кровообігу, у 40 % із них реєструються псевдобульбарні й екстрапірамідні порушення, у 19 % реєструються зміни в інтракраніальних судинах. Вогнищеві зміни мозку на КТ/МРТ частіше дифузні, а у 44 % хворих спостерігається лейкоареоз.

Наведені якісні ознаки вказують на зниження мозкового кровообігу [9, 10]. При вивченні церебральної гемодинаміки в процесі антигіпертензивної терапії було встановлено, що навіть при помірному зниженні АТ (на $15,0 \pm 10,1$ %) у пацієнтів погіршується дефіцит кровонаповнення, переважно в глибинних відділах півкуль головного мозку, у зонах суміжного кровонаповнення. Отже, зниження АТ хоч на 15 % від початкового рівня може бути критичним, і його не потрібно збільшувати, особливо в перші місяці [3, 11].

При стійкій компенсації неврологічних розладів можливе подальше зниження АТ, але в цілому середній рівень систолічного АТ може бути визначений як «субнормальний» — до 150–160 мм рт.ст. [2, 7]. Цей рівень є безпечним з точки зору ризику гіпоперфузійних ускладнень.

Традиційні погляди кардіологів щодо довгострокової стратегії лікування АГ передбачають поступове зниження АТ, тобто досягнення рівня АТ 140/90–130/80 мм рт.ст. Проте слід мати на увазі, що виражені структурні зміни речовини головного мозку (інфаркти, лейкоареоз) і судин (атеросклероз, атеросклеротичні стенози, гіпертонічні деформації судин) не підлягають оборотному розвитку. А тому не слід чекати повної нормалізації мозкового кровотоку. Може йтися про адаптацію церебральної гемодинаміки, її стабілізацію на новому гемодинамічному рівні і зменшення подальшої негативної дії АТ. Проведений аналіз (зокрема, з використанням МРТ) показав, що основними факторами, які асоціюються з наявністю гіперінтенсивних змін білої речовини головного мозку, є вік пацієнта і тяжкість АГ. Поширені мозкові зміни зустрічалися у хворих з більш високими цифрами АТ [10].

Нами встановлено, що зниження АТ у групі хворих з активним антигіпертензивним лікуванням становило 12,3/8,2 мм рт.ст., а в групі контролю — 1,2/3,9 мм рт.ст. Це призвело до зниження ризику розвитку нових вогнищевих змін мозку на 42 %.

Наведені результати вкрай важливі для розробки стратегії і тактики антигіпертензивної терапії у хворих, які мають цереброваскулярні захворювання на тлі АГ. Повинен бути індивідуальний підхід до кожного хворого. Разом з тим зниження АТ навіть на 10/5 мм рт.ст. асоціюється з поліпшенням прогнозу [12].

Слід відмітити, що у хворих з гіпертензивною енцефалопатією АТ неоднорідний. У 13 % хворих АТ може бути нормальним або високим. Ця категорія хворих належить до групи з високим і дуже високим ризиком серцево-судинних і цереброваскулярних ускладнень [1, 5], і у них ризик майбутніх ускладнень становить до 20–30 % і вище протягом 10 років [4].

Слід звернути увагу на те, що підхід до планування рівня зниження АТ у хворих із судинною патологією мозку і високим (навіть високим нормальним) АТ кардинально змінюється залежно від тактики лікування неускладненої АГ, за якої головним є досягнення цільового рівня АТ, аж до 110/70 мм рт.ст. Це особливість лікування хворих, у яких уже є судинні зміни мозку і вже змінені адаптаційні можливості судинної системи мозку. Тому досягнення єдиного рівня [2, 4] АТ у результаті антигіпертензивної терапії представляється практично неможливим.

Отже, повинно йтися про адекватну відносну редукцію рівня АТ, яка відповідає можливостям авторегуляції мозкового кровотоку. Слід відмітити, що у хворих з цереброваскулярними захворюваннями навіть незначне, але довгострокове (3–5 років) і стабільне зниження АТ є позитивним показником прогнозу і значного поліпшення у віддалений період. Встановлено, що мінімальний ризик повторних цереброваскулярних ускладнень зареєстрований при систолічному АТ у динаміці 120–140 мм рт.ст. Нижче від вказаного рівня систолічного АТ ризик цереброваскулярних ускладнень знову зростає.

Наведені дані дозволяють встановити поріг допустимої редукції систолічного АТ для цієї категорії хворих — не нижче за 120 мм рт.ст. Вибір гіпотензивного препарату повинен базуватися не тільки на гіпотензивному ефекті, але й на мінімізації ризику ускладнень і побічних реакцій. Слід зауважити, що на сьогодні немає даних про цільовий рівень АТ для хворих, які вже мають цереброваскулярну патологію [5, 6].

Висновки

Для пацієнтів, які мають в анамнезі ішемічні ураження мозку (інсульт, транзиторну ішемічну атаку, ГДЕ), визначають 4 цільові рівні систолічного АТ як прогностично значимі щодо повторних судинно-мозкових ускладнень:

1. Сistolічний АТ 160–150 мм рт.ст. слід вважати мінімально допустимим для пацієнтів, які мають АГ 3-го ступеня або двосторонній каротидний стеноз ≥ 70 %.
2. Сistolічний АТ 140–135 мм рт.ст. оптимальний для хворих з АГ 2-го ступеня і одностороннім каротидним стенозом ≥ 70 %.
3. Сistolічний АТ 120 мм рт.ст. мінімально можливий для хворих з АГ 1-го ступеня, високим нормальним

АТ за відсутності вираженого ураження магістральних судин головного мозку.

4. У всіх випадках виявлення каротидного стенозу, який перевищує 70 % діаметра судини, хворий повинен бути направлений на консультацію до судинного хірурга. Після хірургічного відновлення прохідності судини може бути визначений цільовий рівень АТ і призначена антигіпертензивна терапія.

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

Список літератури

1. Зозуля І.С., Волосовець А.О., Зозуля А.І. Деякі напрямки поліпшення надання медичної допомоги при мозковому інсульті. *Український вісник психоневрології*. 2017. Т. 25. Вип. 1 (90). С. 84-85.
2. Зозуля І.С., Ганджа Т.И., Супрун А.О. Неотложные состояния в кардиологии. *Острые и неотложные состояния в практике врача*. 2016. № 1 (57). С. 5-17.
3. Зозуля І.С., Волосовець А.А., Зозуля А.И. Инсульт: стратегия и тактика ведения больных. *Здоров'я суспільства*. 2016. № 1–2. С. 85-87.
4. Зозуля І.С., Волосовець А.О., Зозуля А.І., Онопрієнко О.П. Проблеми мозкового інсульту, які повинні вирішуватись уже сьогодні. 2015. № 1(12). С. 102-109.

5. Зозуля І.С., Зозуля А.І. *Невідкладна медична допомога при гіпертонічному кризі. Острые и неотложные состояния в практике врача*. 2014. № 5. С. 10-12.

6. Dufouil C., Chalmers J., Coskun O., et al. Effect of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke the PROGRESS magnetic resonance imaging substudy. *Circulation*. 2005. 112. 1644-1650.

7. Hansson L. The hypertension optimal treatment study and the importance of lowering blood pressure. *J. Hypertens*. 1999. 17 (suppl. 1). 9-13.

8. Irie K., Yamaguchi T., Minematsu K., et al. The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke*. 1993. 24. 1844-1849.

9. Kobayashi S., Okada K., Yamashita K. Incidence of silent lacunar lesion in normal adults and its relation to cerebral blood stow and risk factors. *Stroke*. 1991. 22. 1379-1383.

10. Oishi M., Mochizuki Y., Takasu T. Blood slow differences between leucoaraiosis with and without lacunar infarction. *Con. J. Neurol. Sci*. 1998. 25. 1. 70-75.

11. Rothwell P.M., Howard S.C., Spence J.D. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke*. 2003. 34. 2583-2593.

12. Sacco R.L., Adams R., Albers G., et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic or transient ischemic attack. *AHA/ASA Guideline Stroke*. 2006. 37. 577-617.

Отримано/Received 03.09.2023

Рецензовано/Revised 06.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.10.2023 ■

Information about authors

I.S. Zozulya, MD, PhD, Professor at the Department of emergency medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: ivanzozulia2015@gmail.com
A.O. Volosovets, MD, PhD, Head of the Department of emergency medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: nmapo.emergency@gmail.com
A.V. Boiko, PhD, Assistant at the Department of emergency medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: nmapo.emergency@gmail.com

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

I.S. Zozulya, A.O. Volosovets, A.V. Boiko
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Target blood pressure level in patients in the pre- and post-stroke period: features of antihypertensive therapy depending on the stage of hypertension (literature review)

Abstract. Today, the problem of managing patients in the pre- and post-stroke period is associated with the target level of blood pressure. However, it is difficult to determine, because patients differ in age, duration and stage of hypertension, and comorbidities. Instrumental studies of the brain reveal its various lesions, as

well as damage to the heart, impaired autoregulation of cerebral circulation, atherosclerosis of the major vessels of the head and neck. All these factors are certainly crucial for planning the long-term antihypertensive therapy.

Keywords: hypertension; stroke; target blood pressure level; review

УДК 616.895.4-008.46-092-08

Орос М.М., Мінаєва А.І.

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

Використання N-ацетиласпартату в корекції емоційно-когнітивних порушень при різних захворюваннях

Резюме. У статті поданий аналіз використання N-ацетиласпартату в корекції емоційно-когнітивних порушень. Проведений аналіз досліджень показав, що визначення його рівня є ефективним учасній комплексній діагностиці, а в подальшому — і в лікуванні різних емоційно-когнітивних порушень. Однак необхідні подальші дослідження щодо діагностики і визначення більш точних критеріїв оцінювання метаболіту як неінвазивного маркера.

Ключові слова: N-ацетиласпартат; розсіяний склероз; метаболіт; гострі порушення мозкового кровообігу; онкологія; епілепсія; алкоголь; шизофренія; черепно-мозкова травма

Актуальність

N-ацетиласпартат (NAA) є одним з найпоширеніших метаболітів мозку і має високу концентрацію в нейронах. Ранні дослідження вказували на участь NAA у синтезі ліпідів у мозку, особливо під час постнатальної мієлінізації. Інші ранні дослідження пов'язували NAA з транспортом вуглецю, метаболізмом енергії в мітохондріях нейронів.

Пізніше було виявлено, що мутації в гені ферменту, який деацетилює NAA, відомого як аспартоацилаза (ASPA), призводять до смертельного нейродегенеративного розладу, відомого як хвороба Канавана. Після більше ніж двох десятиліть досліджень точний зв'язок між нездатністю деацетилювати NAA та патогенезом хвороби Канавана залишається предметом поточних досліджень.

Одна лінія досліджень зосереджена на відсутності катаболізму, що призводить до токсичного накопичення NAA в мозку як основного етіологічного компонента. Інший напрямок досліджень припускає, що відсутність катаболізму призводить до дефіциту ацетату в олігодендроцитах під час розвитку мозку, що згодом об-

межує доступність ацетил-коферменту А (ацетил-КоА) протягом цього критичного періоду мієлінізації. Існує експериментальна підтримка обох механізмів, і цілком можливо, що обидва працюють.

Також відомо, що N-ацетиласпартат необхідний для синтезу дипептиду N-ацетиласпартилглутамату (NAAG). NAAG бере участь у модуляції вивільнення нейромедіаторів (Adedoyin et al., 2010; Уолдер та ін., 2012; Цзо та ін., 2012; Romei et al., 2013), імовірно, унаслідок дії на метаболітичні рецептори глутамату 3-го типу (Zhao et al., 2001; Neale, 2011). Низка досліджень показали, що концентрація NAA напряму впливає на синтез NAAG, при цьому більш високі концентрації NAA призводять до посилення синтезу NAAG (Gehl et al., 2004; Arun et al., 2006; Collard et al., 2010), а більш низькі концентрації NAA призводять до зниження синтезу NAAG (Ariyannur et al., 2013). NAA діє як компонент системи доставки метаболітів нейронів, олігодендроцитів, що підтримує метаболізм олігодендроцитів під час розвитку мозку, у дорослому мозку й у відповідь на різні пошкодження головного мозку. Крім того, сильна експресія ASPA і AceCS1 у

ядрах олігодендроцитів дає підстави припускати, що ацетат, який отриманий з NAA, частково використовується для забезпечення ацетил-КоА ферментів гістон-ацетилтрансфераз, необхідних для підвищеної транскрипції генів, пов'язаних з механізмами реакції на пошкодження. Згідно з останніми даними NAA відіграє важливу роль у модулюванні дофамінергічної нейротрансмісії.

Клінічні дослідження пацієнтів з розсіяним склерозом

Розсіяний склероз (РС) — нейродегенеративне захворювання з характерними ураженнями білої речовини мозку.

Спектроскопічне обстеження пацієнтів з розсіяним склерозом виявило аномально низьку інтенсивність сигналу N-ацетиласпартату навіть у тканині мозку, яка виглядає нормальною на структурних магнітно-резонансних (МР) зображеннях високої роздільної здатності, але дало непереконливі докази щодо розрізнення клінічних відмінностей підтипів РС.

У дослідженні використовували протонну МР-спектроскопію і магнітно-резонансну томографію (МРТ) з високою роздільною здатністю, щоб охарактеризувати профілі метаболітів у нормальній тканині мозку при рецидивуючому/ремітуючому розсіяному склерозі (РРС) і вторинно прогресуючому розсіяному склерозі (ВРС).

Об'ємний спіральний МР-спектроскоп використовувався разом із МРТ-зображеннями високої роздільної здатності для отримання абсолютних показників концентрації метаболітів окремо в супратенторіальній сірій речовині головного мозку і білій речовині нормального вигляду у п'яти пацієнтів з РРС, п'яти пацієнтів із ВРС і дев'яти пацієнтів відповідного віку. Структурні МР-зображення були сегментовані на компартменти білої речовини, сірої речовини, спинномозкової рідини й уражень, а сигнали метаболітів на одиницю об'єму тканини були розраховані окремо для сірої і білої речовини.

Лише група ВРС мала значно нижчі концентрації NAA у нормальній сірій речовині порівняно з концентраціями в контрольній групі. Концентрація NAA у нормальній білій речовині була однаково знижена в пацієнтів з РРС і ВРС. Функціональна значущість цього показника метаболіту головного мозку була запропонована як спостережувана, але статистично незначуща кореляція між вищими показниками інвалідності за розширеною шкалою статусу інвалідності та нижчими концентраціями NAA в сірій речовині.

Різниця в структурі метаболітів у сірій речовині нормального вигляду проти білої речовини може пояснити більш серйозні фізичні й когнітивні порушення, які вражають пацієнтів із ВРС порівняно з пацієнтами з РРС. Як безпечний і неінвазивний метод, кількісні вимірювання NAA сірої речовини при серійному об'ємному ВРС можуть бути ефективним способом відрізнити РРС від раннього ВРС у пацієнта як до, так і після лікування.

Клінічні дослідження пацієнтів із цереброваскулярною патологією

Гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) — основна проблема сучасної медицини. Україна впевнено посідає перше місце в Європі за рівнем захворюваності, інвалідизації та смертності від ГПМК. Це спонукає неврологів до розробки ефективних методів лікування і реабілітації пацієнтів після ГПМК [1]. За уявленнями загальної патофізіології, зміни в центральному відділі нервової системи (ЦНС) у пацієнтів після ГПМК характеризуються певними особливостями церебральної гемодинаміки, звуженням діапазону адаптаційно-приспосувальних механізмів регуляції функціонального стану ЦНС, зниженням рівня метаболізму в окремих структурах головного мозку [2–4]. Рівні N-ацетиласпартату значно знижуються після інсульту і можуть відновлюватись через декілька днів або тижнів залежно від широти ураження (Wardlaw et al., 1998; Signoretti et al., 2010, 2011; Vagnozzi et al., 2010). Збереження нейрональної тканини має вирішальне значення для відновлення після інсульту, але дослідження показують, що після гострої ішемії відбувається тривала втрата нейронів. У цьому дослідженні оцінювалася тимчасова картина втрати нейронів у пацієнтів з підгострим ішемічним інсультом з використанням 1H-магнітно-резонансної спектроскопії паралельно з функціональним відновленням через 2, 6 і 12 тижнів після інсульту. Зокрема, виміряли концентрації NAA, холіну, міоінозиту, креатину й лактату в іпсиліному та контраламусі в 15 пацієнтів з першим гострим ішемічним інсультом і 15 учасників контрольної групи, а також кореляції концентрації MRS з руховим відновленням, що були визначені через 12 тижнів з використанням шкали Фугля — Меєра. NAA в іпсиліональному таламусі значно знизився між 2-м і 12-м тижнями (від 10,0 до 7,97 ммоль/л, $p = 0,003$), тоді як концентрації холіну, міоінозиту й лактату збільшилися ($p = 0,025$, $p = 0,03$ і $p = 0,001$ відповідно). Вищі концентрації NAA в іпсиліональному таламусі через 2 і 12 тижнів корелювали з вищими показниками за шкалою Фугля — Меєра через 12 тижнів ($p = 0,004$ і $p = 0,006$ відповідно). Прогресуюче зниження рівня NAA і більш пізні підвищення рівня холіну, міоінозиту і лактату можуть вказувати на прогресуючу неішемічну загибель нейронів, метаболічну депресію нейронів і/або ефекти діашизу, які шкідливо впливають на відновлення. Втручання, які потенційно можуть обмежити це підгостре пошкодження тканин, що триває, можуть поліпшити відновлення після інсульту.

Клінічні дослідження пацієнтів з онкологією

N-ацетиласпарат, який раніше вважався метаболітом, специфічним для мозку, зустрічається в кількох видах раку.

N-ацетиласпарат є похідним амінокислоти, яка у великій кількості міститься в мозку (Moffett et al., 2013). Вироблення NAA також спостерігалось поза центральною нервовою системою, зокрема в адипоцитах.

Внутрішньоклітинні рівні NAA посилюють потемніння білих адипоцитів і посилюють ліполіз і мітохондріальне роз'єднання в коричневих адипоцитах. Крім того, NAA може регулювати ліпогенез і автофагію *de novo* шляхом зміни цитозольного рівня ацетил-КоА в безсмертних клітинах коричневих адипоцитів (Pessentheiner et al., 2013; Huber et al., 2019). Крім адипоцитів, NAA також виявляється в плазмі й біоптатах пухлин пацієнтів з аденокарциномою легенів.

NAA запобігає загибелі клітин в умовах низького рівня глюкози шляхом підтримки внутрішньоклітинного рівня UDP-N-ацетилглюкозаміну (UDP-GlcNac), пригнічення стресу ендоплазматичного ретикулуму (ER) і забезпечення тривалого синтезу білка. Вироблення NAA є критичним для росту пухлини *in vivo*, де наявні нижчі рівні глюкози, ніж у культурі клітин. Крім того, розпад NAA призводить до ER-стресу й загибелі клітин, що свідчить про те, що роль NAA у зниженні рівня глюкози не залежить від його катаболізму з утворенням аспартату або ацетату. Разом ці дані свідчать про те, що NAA може підтримувати ріст деяких пухлин, допомагаючи їм справлятися з обмеженнями глюкози *in vivo*.

Ці висновки стверджують, що основна роль NAA щодо ракових захворювань полягає в обмеженні ER-стресу і сприянні виживанню, коли рівень глюкози обмежений.

Клінічні дослідження пацієнтів з епілепсією

Починаючи з перших досліджень на початку 1990-х років найбільш послідовним виявом епілептогенного вогнища було зниження NAA. Це вперше було продемонстровано при епілепсії скроневої частки з ознаками атрофії гіпокампа або мезіального скроневого склерозу.

Оскільки ранні дослідження виявили сильну кореляцію між ступенем втрати нейронів і ступенем зниження NAA, вважалося, що зниження NAA в епілептогенному гіпокампі в основному пов'язане з втратою нейронів. Однак нові дані свідчать про те, що суттєвий компонент зниження NAA пов'язаний з неуточненою, потенційно оборотною нейрональною дисфункцією в епілептогенній тканині.

Отже, зниження NAA гіпокампа при епілепсії скроневої частки без ознак мезіального скроневого склерозу є менш точним для ідентифікації епілептогенного вогнища, проте корисним для прогнозування ймовірності позбавлення від судом після операції щодо епілепсії.

Попередні результати показують, що зниження NAA також може бути корисним для ідентифікації вогнища в пацієнтів, які страждають від неокортикальної епілепсії, тобто форми епілепсії, при якій ідентифікація вогнища нападу часто є складною, особливо в пацієнтів без структурних аномалій на МРТ.

Ці ураження є результатом порушення процесів розвитку під час проліферації та диференціювання нейробластів, міграції нейробластів або постміграційної кортикальної організації.

Клінічні дослідження мозку під час відмови від алкоголю

У поточних дослідженнях алкоголіків, які одужують, досліджується природа травм головного мозку в алкоголіків і потенційне поліпшення концентрації метаболітів у мозку і когнітивних функцій під час тривалого перебування у тверезому стані.

Через один тиждень тверезого стану рівень NAA в алкоголіків був нижчим на 6–19 % у лобовій, тім'яній і скроневої сірій речовині та білій речовині, базальних гангліях, стовбурі мозку та мозочку, тоді як концентрація холіну була нижчою на 7–13 % у лобарних ділянках сірої і білої речовини і в таламусі. Дефіцит NAA корелює з когнітивними порушеннями.

Протягом першого місяця тверезого стану концентрації NAA, міоїнозитулу і холіну в лобовій білій речовині зросли значно і більшою мірою, ніж у сірій речовині. Подібним чином нейрокогнітивні показники значно зросли й показали певну кореляцію з нейрохімічним поліпшенням. Через сім місяців після припинення вживання спиртних напоїв концентрація міоїнозитулу й холіну була нормальною. Регіонарні концентрації NAA в білій і сірій речовині підвищувалися протягом 7 місяців тверезого стану, однак вони не нормалізувалися. Ці довгострокові зміни супроводжувалися постійним когнітивним поліпшенням у більшості ділянок, за винятком зорово-просторового навчання і пам'яті. Підвищення концентрації холіну й міоїнозитулу з часом узгоджується з ремієлінізацією та астроцитозом. Більш повільне збільшення NAA свідчить про повільніше відновлення після пошкодження аксонів і нейронів і про те, що втрата NAA в алкоголіків не є основною причиною втрати нейронів.

Клінічні дослідження при шизофренії

Дисбаланс глутаматергічної нейротрансмісії вважається ключовим механізмом, що лежить в основі симптомів шизофренії. Нейропептид N-ацетиласпартилглутамат модулює вивільнення глутамату.

Глутаматергічна гіпотеза виникнення шизофренії є результатом індукції симптомів, подібних до шизофренії, у тварин і добровольців сполуками, що стимулюють вивільнення глутамату, такими як антагоністи рецептора N-метил-D-аспартату, фенциклідин і кетамін. Пресинаптичний метаботропний глутаматний рецептор 3 (mGluR3) пригнічує вивільнення глутамату. Агоніст mGluR2/3 LY404039 змінював поведінку тварин, спричинену фенциклідіном, і продемонстрував клінічні ефекти, зменшуючи психотичні симптоми в пацієнтів із шизофренією.

Сигнал протонного магнітного резонансу метильної групи NAAG відповідає компоненту в церебральних спектрах людей *in vivo*. Однак сигнал NAAG сильно перекривається сигналом метильної групи його попередника і продукту деградації N-ацетиласпартату. Незважаючи на вузький спектральний проміжок між двома піками, їх можна чітко розділити при високій напруженості поля *in vitro*. У дослідженнях на лю-

дах *in vivo* зазвичай вимірюють лише об'єднаний пік [NAA β NAAG].

Кількісно було визначено NAAG і NAA окремо від сигналу 1H-MRS у 20 пацієнтів із шизофренією і 20 здорових суб'єктів групи порівняння на МР-сканері 3,0 тесла. Воксели 1H-MRS були розташовані в передній поясній корі й у лівій лобовій частці. Оцінювали психопатологічні симптоми і когнітивні показники.

Результатами дослідження було те, що співвідношення NAAG/NAA було збільшено ($P = 0,041$) і NAAG збільшувався на рівні тренду ($P = 0,066$) у пацієнтів, тоді як NAA був знижений ($P = 0,030$). NAA корелював з показниками уваги у пацієнтів ($r = 0,64$; $P = 0,005$) в АСС. Не було групової різниці NAAG, NAA або NAAG/NAA у лобовій частці, але була обернена кореляція NAAG з негативними симптомами (позитивні й негативні симптоми, шкала PANSS негативна, $r = -0,58$; $P = 0,018$) та із загальним балом симптомів (PANSS total $r = -0,50$; $P = 0,049$). Крім того, була позитивна кореляція NAAG лобової частки ($r = 0,53$; $P = 0,035$) і NAAG/NAA ($r = 0,54$; $P = 0,030$) з епізодичною пам'яттю пацієнтів.

Незважаючи на передбачуване значення NAAG у патофізіології та лікуванні, досі невідомо, чи дійсно рівні NAAG у пацієнтів із шизофренією змінюються.

Клінічні дослідження при черепно-мозкових травмах

N-ацетиласпартат використовується як неінвазивний маркер здоров'я нейронів за допомогою протонної магнітно-резонансної спектроскопії (MRS). Ця властивість забезпечується тим фактом, що NAA є одним із найбільш концентрованих метаболітів у мозку і дає найбільший пік у MRS-сканах здорового людського мозку.

Цей метаболіт у мозку людини, і його концентрація чітко реагує на травму мозку. Одне з можливих пояснень швидкого й значного падіння рівнів NAA відразу після травми полягає в тому, що NAA забезпечує місцевий ацетат як один із механізмів відповіді на виснаження ацетил-КоА, що виникає внаслідок пов'язаного з травмою виснаження енергії та метаболічної депресії. Синтез NAA потребує споживання ацетил-КоА, а гідроліз NAA через ASPA генерує локальний вільний ацетат, який може бути повторно перетворений на ацетил-КоА, лише якщо AceCS1 або AceCS2 експресуються в місці гідролізу NAA або поблизу нього. Олігодендроцити є одним з типів клітин у мозку, які сильно експресують як ASPA, так і AceCS1 у своїй цитоплазмі та ядрах, і тому видається ймовірним, що олігодендроцити є основним місцем регенерації ацетил-КоА з ацетату, отриманого з NAA. Найбільш скупі пояснення полягає в тому, що NAA діє як компонент нейроно-олігодендроцитної системи передачі метаболітів, що підтримує метаболізм олігодендроцитів під час розвитку мозку, у мозку дорослої людини й у відповідь на травму мозку.

Рівні NAA в мозку знижуються пропорційно ступеню пошкодження тканини після черепно-моз-

кової травми (ЧМТ), і зниження відбувається паралельно зі зниженням рівня АТФ. Оскільки NAA є найбільш концентрованим ацетильованим метаболітом у мозку, була висунута гіпотеза, що NAA частково діє як великий резервуар ацетату для синтезу ацетилкоензиму А.

Отже, втрата NAA після ЧМТ порушує функції, залежні від ацетилкоензиму А, включно з виробленням енергії, синтезом ліпідів і реакцією ацетилювання білка різними способами в різних популяціях клітин.

Ферменти, залучені до синтезу й метаболізму NAA, переважно експресуються в нейронах і олігодендроцитах відповідно, тому деяка частка NAA повинна бути передана між типами клітин, перш ніж ацетат може бути вивільнений, перетворений на ацетилкоензим А і використаний.

Дослідження показали, що метаболізм глюкози в нейронах знижується, але метаболізм ацетату в астроцитах посилюється після ЧМТ, можливо, відображаючи підвищену роль неглюкозних джерел енергії у відповідь на пошкодження. NAA може забезпечити додатковий ацетат для міжклітинного обміну метаболітом для підтримки рівня ацетил-КоА після травми. Тут ми досліджуємо зміни метаболізму NAA, ацетату та ацетилкоензиму А у відповідь на травму мозку.

Висновки

Отже, у знаннях про функціональну роль NAA в нервовій системі та в інших тканинах залишається багато прогалин. Головним ключовим моментом серед них є остаточна частка й розподіл ацетату, отриманого з NAA, у мозку під час розвитку і при різних фізіологічних і патологічних станах.

Залишається визначити, яка частка ацетату, отриманого з NAA, спрямована на ацетилювання білка, синтез ліпідів або отримання енергії в нормальному й пошкодженому мозку. Тому використання N-ацетиласпартату для корекції когнітивно-емоційних порушень є перспективним та ефективним напрямком. В Україні ми маємо досвід використання препарату Когнітім, що містить N-ацетиласпартат. Відомо, що додаткове введення дієтичної добавки до раціону харчування, яка містить N-ацетил-L-аспарагінову кислоту (Когнітім), сприяє підтриманню нормальних обмінних процесів у тканинах головного мозку, поліпшенню концентрації, пам'яті та уваги, може бути рекомендована при інтенсивних фізичних та інтелектуальних навантаженнях, психоемоційних стресах, хронічній втомі та інших неврологічних захворюваннях. Було встановлено, що N-ацетил-L-аспарагінова кислота є природним продуктом метаболізму нервової тканини, у значних кількостях міститься в центральній нервовій системі та, імовірно, бере участь у біосинтезі ацетилхоліну і мієліну в нейронах, а також сприяє виділенню збудливих амінокислот [18].

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Adalsteinsson E., Langer-Gould A., Homer R.J., Rao A., Sullivan E.V., Lima C.A. et al. Gray Matter N-Acetyl Aspartate Deficits in Secondary Progressive but Not Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *AJNR*. 2003 Nov-Dec. 24(10). 1941-5.

2. Schuff N., Meyerhoff D.J., Mueller S., Chao L., Sacrey D.T., Laxer K., Weiner M.W. N-acetylaspartate as a marker of neuronal injury in neurodegenerative disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2006. 576. 241-363.

3. Yue J., Zhong S., Luo A., Lai S., He T., Luo Y. et al. Correlations Between Working Memory Impairment and Neurometabolites of the Prefrontal Cortex in Drug-Naive Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2021 Aug 14. 17. 2647-2657.

4. Alkan H.F., Walter K.E., Hackl H., Vander Heiden M.G., Madl T., Bogner-Strauss J.G. N-acetylaspartate improves cell survival

when glucose is limiting. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.28.114629v1>.

5. Jessen F., Fingerhut N., Sprinkart A.M., Kühn Kai-Uwe, Petrovsky N., Maier W. et al. N-Acetylaspartylglutamate (NAAG) and N-Acetylaspartate (NAA) in Patients With Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2013 Jan. 39(1). 197-205.

6. Moffett J.R., Arun P., Ariyannur P.S., Namboodiri A.M.A. N-Acetylaspartate reductions in brain injury: impact on post-injury neuroenergetics, lipid synthesis, and protein acetylation. *Front. Neuroenergetics.* 2013 Dec 26. 5. 11.

Отримано/Received 02.09.2023

Рецензовано/Revised 03.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.10.2023 ■

Information about authors

M. Oros, MD, PhD, Professor, Department of neurology, neurosurgery and psychiatry, medical faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: mihoros@meta.ua
A. Mynaeva, Department of neurology, neurosurgery and psychiatry, medical faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Conflicts of interests. Not declared.

M.M. Oros, A.I. Mynaeva

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

The use of N-acetylaspartate in the management of emotional and cognitive disorders in various diseases

Abstract. The article presents an analysis of the use of N-acetylaspartate in the treatment of emotional and cognitive disorders. The conducted analysis of studies showed that determining its level is effective for timely and comprehensive diagnosis, and subsequently for the management of various emotional and cognitive disorders. How-

ever, further research is needed on diagnosis and definition of more accurate criteria to evaluate the metabolite as a non-invasive marker.

Keywords: N-acetylaspartate; multiple sclerosis; metabolite; acute cerebral circulation disorders; cancer; epilepsy; alcohol; schizophrenia; brain injury

УДК 616.8-056.7:616.8-009.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.6.2023.1020>Тріщинська М.А.¹, Дубинецька В.М.²¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Комунальне некомерційне підприємство «Центральна міська лікарня» Рівненської міської ради, м. Рівне, Україна

Невральна аміотрофія Шарко — Марі — Тута (клінічний випадок)

Резюме. Стаття описує поширеність спадкової нервово-м'язової патології, зокрема невральної аміотрофії, або хвороби Шарко — Марі — Тута, її ключові клініко-неврологічні особливості, перспективні біомаркери в крові для майбутньої діагностики та оцінки терапевтичної тактики, а також актуальні методи лікування, що перебувають у процесі дослідження, з урахуванням генної терапії. Наведено випадок з клінічної практики, описано хворобу Шарко — Марі — Тута ІА підтипу в молодого чоловіка, що підтверджено молекулярно-генетичним аналізом. Вивчення критеріїв діагностики нозологій цього спектра є актуальним з огляду на рідкість захворювання та певні складнощі у встановленні діагнозу.

Ключові слова: хвороба Шарко — Марі — Тута; невральна аміотрофія; стопи Фрідрейха; м'язи; біомаркери; генна терапія

Спадкові моторно-сенсорні нейропатії (невральні аміотрофії) — група генетично детермінованих захворювань нервової системи, які проявляються множинним ураженням периферичних нервів з розвитком прогресуючого дистального периферичного тетрапарезу і розладів чутливості. Згідно з класифікацією виділяють 7 типів невральних моторно-сенсорних нейропатій, що відрізняються типом успадкування, особливостями клінічного перебігу, електронейроміографічними характеристиками, морфогістологічними змінами. За характером патологічних порушень у периферичних нервах виокремлюють демієлінізуючий та аксональний варіанти невральних аміотрофій. При першому варіанті наявна велика кількість немієлінізованих волокон, проліферація ендоневральної сполучної тканини, а методом електронної мікроскопії виявляють фрагментацію мієлінової оболонки, зменшення кількості мітохондрій. При другому варіанті ураження відмічають аксональну дегенерацію в поєднанні з мінімальною сегментарною демієлінізацією [1].

Поширеність невральної аміотрофії Шарко — Марі — Тута становить 12,9 випадку на 100 000 населен-

ня [1]. Хвороба вражає від 30 000 до 50 000 осіб у Франції (приблизно 1 з 1200–2500 осіб) [2]. Тип успадкування автосомно-домінантний, рідше — автосомно-рецесивний і рецесивний, зчеплений з X-хромосою. Виділяють I та II типи невральних моторно-сенсорних нейропатій як варіанти хвороби Шарко — Марі — Тута [1].

Частота різних типів патології залежить від регіону та віку, коли верифіковане ураження. У дослідженні Saporta та ін. у 787 із 1024 пацієнтів діагностовано хворобу Шарко — Марі — Тута, генетичний підтип ідентифікований у 527 (67 %) із цих пацієнтів, тоді як у решти 260 пацієнтів не було жодної ідентифікованої мутації. Серед генетично визначених випадків ІА підтип хвороби (PMP22) виявився найпоширенішим, охоплюючи 55 % випадків, далі виявлено XI підтип (GJB1; 15,2 %), спадкову нейропатію зі схильністю до паралічів тиску (HNPP; 9,2 %), ІВ підтип (основний мієліновий білок (MPZ); 8,5 %) і ІІА підтип (MFN2; 4 %) [3].

Найбільш поширеною формою є I тип, що становить понад 50 % випадків, найпоширенішим підтипом є ІА. Це пов'язано з додатковою копією або дуплікацією гена периферичного мієлінового білка 22 (PMP22) [4].

Вчені ще не вивчили значення додаткової копії, проте відомо, що змінюється мієлінова оболонка шваннівських клітин [5].

За наявності у пацієнта I типу (дем'єлінізуючий або гіпертрофічний варіант хвороби) спостерігається генетичний дефект багатьох локусів хромосом: 17p11.2-12, 1q21-23, 8q13-21.1, Xq13.1, Xq22. Дебют хвороби переважно у дошкільному віці, інколи на другому десятилітті життя. Хворого турбує втома в нижніх кінцівках при ходьбі, тривалому стоянні, крамплі. Наростає поступово симетрична слабкість у дистальних відділах нижніх кінцівок, що проявляється атрофією м'язів гомілок та стоп, охоплюючи перонеальну м'язову групу. При прогресуванні ходьба нагадує півнячу — степаж. Через деякий час атрофії поширюються на м'язи кисті, минаючи проксимальні відділи нижніх кінцівок, а далі переходять на литкові та проксимальні м'язи нижніх та верхніх кінцівок. Найвний контраст між різко вираженою атрофією м'язів гомілок та збереженим об'ємом стегон дозволив назвати даний симптом «ноги чорногуза» або «перевернуті пляшки рейнського вина». Унаслідок атрофії м'язів та деформації стоп відмічено появу високого склепіння та екстензії великого пальця (стопа Фрідрейха), кисті нагадують кігтисту лапу. Рання ознака хвороби — втрата ахілових рефлексів. Спостерігається зниження чутливості за поліневритичним типом. У значної групи хворих наявний тремор кистей постурально-кінетичного характеру. Перебіг хвороби повільно прогресуючий [1].

Пацієнти також часто повідомляють про появу болю, парестезій або зниження чутливості в кінцівках [6]. У міру прогресування захворювання може спостерігатися зниження слуху або зору [7], у тяжких випадках — вплив на функцію діафрагми та дихання [8].

Пацієнти при IA підтипі зазвичай демонструють класичний фенотип хвороби з дебютом протягом перших 20 років життя, що характеризується прогресуючою м'язовою слабкістю, атрофією, зниженням сенсорної функції, гіпорексисією та вадами розвитку скелета. Незважаючи на повільно прогресуючий перебіг, пацієнтам можуть знадобитися ортопедичні засоби для фіксації гомілковостопного суглоба, проте це не заважає пересуватися, а якість життя знижується незначно. Значні наукові дослідження стосовно PMP22 розширили знання про хворобу та поліпшили потенційні терапевтичні методи [9].

За наявності невральної моторно-сенсорної нейропатії II типу домінує аксональний варіант хвороби Шарко — Марі — Тута, а генетичний дефект виявлено в 1, 3, 5, 7, 8, 11-й хромосомах. Така форма дебютує пізніше, у хворих рідше уражуються верхні кінцівки, менш вираженими є порушення чутливості та деформації стоп. Ключова відмінна ознака від I типу — відсутність зниження швидкості проведення збудження по нервах за даними електронейроміографії [1].

Прогресування хвороби Шарко — Марі — Тута безпосередньо пов'язане з атрофією м'язів та накопиченням жиру. Такі відхилення можна оцінити за допомогою магнітно-резонансної томографії для вимірювання на-

копичення жиру в м'язах нижніх кінцівок [10, 11] або в ендоневральному просторі сідничного нерва [12]. Нещодавно було запропоновано зв'язати щільність інтраепідермальних нервових волокон із тяжкістю захворювання, оскільки біопсія шкіри пацієнтів із IA підтипом показала зменшення кількості та високий рівень денервованих клітин Меркеля [13]. Біопсію шкіри також використовують для кількісного визначення рівнів мРНК PMP22 у мієлінізованих нервових волокнах за допомогою аналізу наноРНК [14, 15].

У пацієнтів з хворобою Шарко — Марі — Тута рівні легкої субодиниці нейрофіламенту (NF-L) корелюють із тяжкістю захворювання, віком пацієнтів [16]. Важливо, що тваринні моделі хвороби з IA підтипом, які отримували лікування, показали зниження рівня NF-L, що вказує на потенційний біомаркер, який реагує на лікування [17]. Трансмембранна протеаза, серин 5 (TMPRSS5) також є інформативним біомаркером крові, оскільки підвищується під час прогресування хвороби [18]. Протеомний аналіз нещодавно виявив нові біомаркери крові, як-от нейрональна молекула клітинної адгезії 1 (NCAM1) і фактор диференційованого росту 15 (Gdf-15) [19]. NCAM1 регулює перебудову та регенерацію синапсів, тоді як рівні Gdf-15 відповідають ступеню дегенерації аксонів [17]. Циркулюючі мікроРНК, які отримані від шваннівських клітин та м'язів, відображають стан мієлінізації та дегенерації м'язів і також є перспективними біомаркерами [20].

На сьогодні лікування хвороби Шарко — Марі — Тута залишається симптоматичним. Відомо, що аскорбінова кислота (вітамін С) була серед початкових методів лікування хвороби IA підтипу [21]. Проведено кілька досліджень на пацієнтах з цим підтипом патології, які вживали різні дози вітаміну С (від 1 до 4 г/день) протягом двох років, як дорослі, так і діти, проте клінічної ефективності не встановлено [22].

PXT3003 — нова синергетична суміш із фіксованою дозою баклофену, налтрексону та сорбітолу у вигляді перорального розчину, що приймається двічі на день. Емпірично доведено, що PXT3003 знижує рівні мРНК PMP22, полегшує процес мієлінізації, збільшує кількість функціональних нервово-м'язових з'єднань і сприяє диференціації шваннівських клітин [23–26].

Новий перспективний напрямок у лікуванні вроджених нервово-м'язових захворювань являє генна терапія, яка передбачає доставку генетичного матеріалу в модель або до пацієнта за допомогою вірусних чи невірусних векторів. На сьогодні підходи генної терапії щодо лікування хвороби Шарко — Марі — Тута IA підтипу здебільшого зосереджені на зменшенні PMP22/MP22 ДНК або мРНК. Єдиними генними методами лікування, які пройшли клінічні випробування, є VM202 (Engensis; NCT05361031), щодо якого ще не надано жодних даних, і scAAV1.tMCK.NT3 (NCT03520751), який нещодавно призупинили [27].

Виділено напрями, які спрямовані не на PMP22, а на гальмування пуринаргічного рецептора позаклітинного АТФ-керованого іонного каналу P2X7 для поліпшення фенотипу хвороби при IA підтипі [28]. Таким чином,

існує гіпотеза, що надмірна експресія PMP22 викликає надмірну активацію рецепторів P2X7, що призводить до аномального припливу Ca^{2+} і Na^{+} та порушення роботи шваннівських клітин [29]. У дослідженні на тваринах доставка фармакологічного антагоніста рецептора P2X7 (A438079) щурам з ІА підтипом поліпшила м'язову силу, мієлінізацію та зменшила моторні затримки [30].

У 2014 році FDA надала VM202 статус орфанного препарату, а в 2016 році класифікувала його як швидку терапію хвороби [31, 32].

Компанія Helixmith Ltd. у співпраці з медичним центром Samsung із Південної Кореї у 2020 році розпочала відкрите клінічне дослідження VM202 фази I/IIa (NCT05361031) для пацієнтів із хворобою Шарко — Марі — Тута ІА підтипу, у якому взяли участь 12 осіб. Це дослідження завершено, однак жодних офіційних результатів ще не опубліковано [27].

Потенціал нейротропіну-3 (NT-3) як терапевтичного агента для лікування патології вперше оцінений за допомогою трьох послідовних підшкірних ін'єкцій 150 мкг/кг пептиду NT-3 протягом 6 місяців у PMP22 мутантних мишей Trembler-J, мишей з імуносупресією, які приймали ксенотрансплантати пацієнтів з хворобою Шарко — Марі — Тута ІА підтипу, і восьми пацієнтів з такою хворобою [33]. Усі досліджувані суб'єкти добре переносили введення пептиду NT-3 і показали поліпшену регенерацію аксонів, полегшення сенсорних дефіцитів і кращі показники електронейроміографії. Щоб розробити одноразове лікування, кДНК NT-3 було упаковано у вектор AAV1 під специфічним для м'язів промотором, названим потрійним тандемом м'язової креатинкінази (tMCK) (Sahenk та ін., 2014; Sahenk та Ozes, 2020) [34, 35]. Підхід до генної терапії NT-3 було схвалено для фази I/IIa клінічного випробування (NCT03520751), яке згодом було призупинено через проблеми з виробництвом вектора [27].

Підхід коротких паліндромних повторів, регулярно розташованих групами/Cas9 (CRISPR/Cas9), призначений для спрямування ферменту Cas9 до певних ділянок ДНК або мРНК, щоб порушити їх послідовність і замінити, видалити або порушити їх. Було продемонстровано, що *in vitro* CRISPR/Cas9-керована делеція PMP22 (PMP22-SE) пригнічує мРНК PMP22 [36]. Інший підхід, опосередкований CRISPR/Cas9, націлений на ТАТА-бокс промотора P1 PMP22 [37]. Після одноразової ін'єкції у мишей спостерігалось зниження рівня транскрипту PMP22 на 40 %, що призвело до різкого поліпшення електрофізіологічних показників. Важливо визнати, що це єдиний підхід до гальмування гена PMP22, який підтверджує відсутність нецільових ефектів за допомогою секвенування всього геному [27].

Антисмислові олігонуклеотиди (ASO) — це штучні олігомери, які комплементарно зв'язуються з пошкодженою послідовністю мРНК і стимулюють її деградацію [38].

РНК-інтерференція — це група коротких (22 нуклеотиди) нуклеотидних послідовностей, які комплементарно зв'язуються з цільовими послідовностями

мРНК або руйнують чи блокують їх трансляцію [39]. Зокрема, коротку інтерферуючу РНК (siRNA), націлену на PMP22, вводили кожен третій день, загалом п'ять разів, що призводило до поліпшення профілю мієлінізації, об'єму м'язів, рухової функції та електрофізіологічних показників протягом 3 тижнів після останнього введення [40]. Обмеженням цього підходу є те, що терапевтична коротка шпилькова РНК (shRNA) була розроблена спеціально для мишачого PMP22, отже, для версії, націленої на людський PMP22, необхідні новий дизайн і оцінка. Інтраневральні ін'єкції підвищують ризик пошкодження волокон та забезпечують потребу в концентрованій анестезії під час процедури [41].

На сьогоднішній день остаточного фармакологічного лікування будь-якого варіанта хвороби не встановлено. Наразі триває дослідження з вивчення PXT3003, яке може дати значні результати, якщо призведе до зміни прогресуючого перебігу захворювання та продемонструє тривалий терапевтичний ефект протягом періоду лікування. Хоча генна терапія зробила революцію в лікуванні інших нервово-м'язових захворювань, її потенційні переваги не були ефективно доведені при терапії хвороби Шарко — Марі — Тута [42].

Розглянемо клінічний випадок пацієнта з хворобою Шарко — Марі — Тута з ІА підтипом.

Пацієнт Р., 32 роки, 29.08.2022 р. направлений на лікування у відділення денного стаціонару неврологічно-соматичного профілю КНП «Центральна міська лікарня» Рівненської міської ради зі скаргами на м'язову слабкість у дистальних відділах кінцівок, більше в нижніх, зокрема справа, порушення ходи, часте «зашпортування» правої стопи при ходьбі, втому при ходьбі, біль у м'язах рук після фізичного навантаження, біль у ногах, періодично біль у поясниці.

Анамнез захворювання. Пацієнт вважає себе хворим з підліткового віку (12–13 років), коли під час гри у футбол помічав слабкість у стопах, періодично падав. Неодноразово звертався до лікарів різних спеціальностей (невропатолог, травматолог), отримував лікування, але поліпшення не відмічав. Діагноз невральної аміотрофії Шарко — Марі — Тута встановлено у 2015 році (25 років). *Сімейний анамнез:* у матері пацієнта деформовані стопи (із високим склепінням), у її дядька по батьківській лінії також клінічно подібна картина патології, проте діагноз офіційно не встановлено, оскільки не дообстежувалися.

У неврологічному статусі на момент надходження: ЧМІ — очні щілини D = S, зіниці D = S, фотореакції жваві. Поля зору в нормі. Рухи очних яблук не обмежені. Диплопія (–). Ністагм (–). Обличчя симетричне. Язик по середній лінії. Мовлення, голос, ковтання не порушені. Гіпотонія м'язів верхніх та нижніх кінцівок. Гіпотрофія м'язів нижніх кінцівок у дистальних відділах за типом «перевернутих пляшок». Стопи Фрідрейха (високе склепіння) (рис. 1). М'язова сила у верхніх кінцівках: у проксимальних відділах — 5 балів, у дистальних — 5 балів; у нижніх кінцівках: у проксимальних відділах — 5 балів, у дистальних — 3,5 бала. Сухожильні

та періостальні рефлекси з верхніх кінцівок: згинально-ліктьовий s = d, торпідні, карпорадіальний s = d, торпідні; з нижніх кінцівок: не викликаються. Патологічні знаки (–). Поліневритичні розлади чуття в руках та ногах з гіперестезією кистей та стоп. Координаторні проби виконує задовільно двобічно. У позі Ромберга хиткість, що посилюється при заплющуванні очей. Менінгеальні знаки (–). Стояння на пальцях не утруднене, на п'ятках — із значними труднощами. Ходить з фіксатором на правій стопі.

Хворому встановлено *клінічний діагноз*: невральна аміотрофія Шарко — Марі — Тута з наявністю млявого помірного нижнього дистального парепарезу.

Під час перебування в стаціонарі хворому проведено наступні лабораторно-інструментальні обстеження.

Загальний аналіз крові (30.08.22 р.): лейкоцити 4,6 Г/л, еритроцити 5,24 Т/л, гемоглобін 151 г/л, тромбоцити 176 Г/л, паличкоядерні — 5 %, сегментоядерні 50 %, лімфоцити 40 %, моноцити 3 %, еозинофіли 2 %.



Рисунок 1. Вигляд стоп обстежуваного

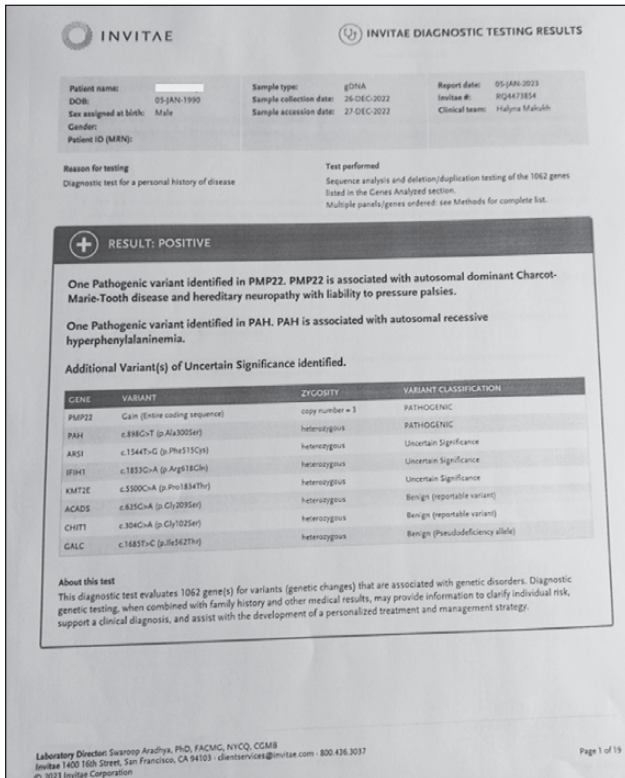


Рисунок 2. Результати молекулярно-генетичного дослідження

Біохімічний аналіз крові: креатинфосфокіназа загальна — 272 Од/л (норма 39–308 Од/л), лактатдегідрогеназа — 176 Од/л (норма у чоловіків 135–225 Од/л), глюкоза 4,75 ммоль/л, С-реактивний білок — 1,44 мг/л.

Електрокардіографія (29.08.22 р.): синусовий ритм, вертикальне положення електричної осі серця.

Електронейроміографія (01.09.22 р.): ознаки різко вираженого поліневритичного ураження периферичних нервів нижніх кінцівок змішаного аксонально-дем'ялінізуючого характеру з вираженим зниженням скоротливої здатності флексорів та екстензорів обох стоп. Зареєстровані зміни параметрів відповідають ознакам невральної аміотрофії Шарко — Марі — Тута.

Рентгенографія стоп (27.05.22 р.): визначається кавоварусна деформація обох стоп з високим стоянням склепіння. Кут стояння склепіння становить зліва до 110°, справа до 91°. Висота склепіння обох стоп становить зліва 48,5 мм, справа 55 мм. Визначається вимушене положення кісток стоп, більше правої.

Консультація ортопеда-травматолога (11.07.22 р.): діагноз: варусна деформація обох стоп з порушенням статодинамічної функції нижніх кінцівок як наслідок хвороби Шарко — Марі — Тута з переважним ураженням правої стопи.

Комп'ютерна томографія поперекового відділу хребта (08.12.22 р.): картина помірно виражених дегенеративно-дистрофічних змін поперекового відділу хребта (явища остеохондрозу), випинання м/х дисків L4-5, L5-S1.

При наступних зверненнях хворого направлено на проведення молекулярно-генетичного дослідження та отрима-

но такі результати (26.12.22 р.) (рис. 2): у гені PMP22, що асоційований з автосомно-домінантним типом успадкування хвороби Шарко — Марі — Тута підтипу IA, виявлено збільшення числа копій ($n = 3$) усієї кодуючої послідовності гена. Також виявлено носійство патологічного варіанта c.898G>T (p.Ala300Ser) у гені PAH, що асоційований з автосомно-рецесивним типом успадкування стосовно порушення обміну фенілаланіну (у тому числі фенілкетонурії та гіперфенілаланінемії).

Через деякий час консультований генетиком (14.04.23 р.). Діагноз: хвороба Шарко — Марі — Тута, підтип IA. Тип успадкування автосомно-домінантний, рекурентний ризик для сибсів та нащадків пробанда становить 50 %. Рекомендовано: ДНК-діагностика членів родини (мати та донька пробанда) щодо патологічних варіантів у генах PMP22, а також визначення носійства патологічного варіанта у гені PAH для дружини та доньки пробанда. При плануванні вагітності у даному шлюбі — консультація в обласному медико-генетичному центрі для визначення ризиків виникнення хвороби Шарко — Марі — Тута типу IA, фенілкетонурії у нащадків.

Хворому встановлено *клінічний діагноз*: невральна аміотрофія Шарко — Марі — Тута, підтип IA (автосомно-домінантний тип успадкування) з наявністю млявого помірного нижнього дистального парепарезу.

Під час лікування хворому призначено антиоксиданту, метаболічну та відновну терапію.

Отже, вроджені захворювання нервово-м'язової системи, зокрема невральні аміотрофії з дебютом у молодому віці, викликають значний інтерес у практичних лікарів через специфічні клініко-неврологічні характеристики, труднощі верифікації діагнозу, недостатньо вивчені механізми етіотропного та патогенетичного лікування, що підтверджується наведеним випадком з практики. Виконання генетичних досліджень для виявлення підтипів хвороби є необхідним для кожного пацієнта, хоча висока вартість дослідження дещо обмежує рутинне його виконання. Розвиток генної терапії дозволяє розробляти різноманітні методики лікування хвороби, зважаючи на підтип нозології, що в майбутньому дозволить пацієнтам мати вищу якість життя та значно сповільнить прогресування захворювання.

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

Інформація про внесок кожного автора. *Тріщинська М.А.* — концепція і дизайн дослідження; *Дубинецька В.М.* — аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Григорова І.А., Соколова Л.І., Герасимчук Р.Д. та ін. *Неврологія: Нац. підручник*. Київ: ВСВ Медицина, 2015.
2. *Advances in Charcot-Marie-Tooth disease AFM-Téléthon June 2022*. https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/media/documents/AV22_CMT_ENG_BAT_20221206.pdf.
3. Saporta A.S., Sottile S.L., Miller L.J. et al. *Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies*. *Ann. Neurol.* 2011. 69. 22-33. doi: 10.1002/ana.22166.

4. Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. *Clinical Genetics*. 1974 Aug. 6(2). 98-118. doi: 10.1111/j.1399-0004.1974.tb00638.x.
5. Ramchandren S. Charcot-Marie-Tooth disease and other genetic polyneuropathies. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2017 Oct. 23(5). 1360-77. doi: 10.1212/con.0000000000000529.
6. Charcot-Marie-Tooth disease (CMT): Symptoms & treatment [Internet]. Cleveland Clinic; 2022 [cited 2023 May 8]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/6009-charcot-marie-tooth-disease-cmt>.
7. Charcot-Marie-Tooth Disease [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services; 2023 [cited 2023 May 8]. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/charcot-marie-tooth-disease>.
8. Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services; 2023 [cited 2023 May 8]. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/1245/charcot-marie-tooth-disease-type-1a>.
9. Patzko A., Shy M.E. Update on Charcot-Marie-Tooth disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2011. 11. 78-88. doi: 10.1007/s11910-010-0158-7.
10. Morrow J.M., Evans M.R.B., Grider T. et al. Validation of MRC Centre MRI calf muscle fat fraction protocol as an outcome measure in CMT1A. *Neurology*. 2018. 91. e1125-1129.
11. Bas J., Ogier A.C., Le Troter A. et al. Fat fraction distribution in lower limb muscles of patients with CMT1A: A quantitative MRI study. *Neurology*. 2020. 94. e1480-e1487.
12. Kim H.S., Lee J.H., Yoon Y.C. et al. Intraepineurial fat quantification and cross-sectional area analysis of the sciatic nerve using MRI in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A patients. *Sci. Rep.* 2021. 11. 21535.
13. Hartmannsberger B., Doppler K., Stauber J. et al. Intraepidermal nerve fibre density as biomarker in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain Commun.* 2020. 2. fcaa012.
14. Fledrich R., Stassart R.M., Sereda M.W. Murine therapeutic models for Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease. *Br. Med. Bull.* 2012. 102. 89-113.
15. Svaren J., Moran J.J., Wu X. et al. Schwann cell transcript biomarkers for hereditary neuropathy skin biopsies. *Ann. Neurol.* 2019. 85. 887-898.
16. Sandelius A., Zetterberg H., Blennow K. et al. Plasma neurofilament light chain concentration in the inherited peripheral neuropathies. *Neurology*. 2018. 90. e518-e524.
17. Stavrou M., Kagiava A., Choudury S.G. et al. A translatable RNAi-driven gene therapy silences PMP22/Pmp22 genes and improves neuropathy in CMT1A mice. *J. Clin. Invest.* 2022. 132.
18. Wang H., Davison M., Wang K. et al. Transmembrane protease serine 5: a novel Schwann cell plasma marker for CMT1A. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2020. 7. 69-82.
19. Jennings M.J., Kagiava A., Vendredy L. et al. NCAM1 and GDF15 are biomarkers of Charcot-Marie-Tooth disease in patients and mice. *Brain*. 2022. 145. 3999-4015.
20. Wang H., Davison M., Wang K. et al. MicroRNAs as biomarkers of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Neurology*. 2021. 97. e489-500.
21. Kiepusa A.J., Kochanski A. Charcot-Marie-Tooth type 1A drug therapies: Role of adenylyl cyclase activity and G-protein coupled receptors in disease pathomechanism. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)*. 2018. 78. 198-209. doi: 10.21307/ane-2018-018.
22. Pareyson D., Reilly M.M., Schenone A. et al. Ascorbic acid in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL and CMT-TRAUK): A double-blind randomised trial. *Lancet Neurol.* 2011. 10. 320-328. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70025-4.
23. Stavrou M., Sargiannidou I., Georgiou E. et al. Emerging Therapies for Charcot-Marie-Tooth Inherited Neuropathies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 22. 6048. doi: 10.3390/ijms22116048.
24. Pisciotto C., Saveri P., Pareyson D. Updated review of therapeutic strategies for Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies. *Expert. Rev. Neurother.* 2021. 21. 701-713. doi: 10.1080/14737175.2021.1935242.
25. Chumakov I., Milet A., Cholet N. et al. Polytherapy with a combination of three repurposed drugs (PXT3003) down-regulates Pmp22 over-expression and improves myelination, axonal and functional parameters in models of CMT1A neuropathy. *Orphanet J. Rare Dis.* 2014. 9. 201. doi: 10.1186/s13023-014-0201-x.
26. Attarian S., Young P., Brannagan T.H. et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of PXT3003 for the treatment of Charcot-Marie-Tooth type 1A. *Orphanet J. Rare Dis.* 2021. 16. 433. doi: 10.1186/s13023-021-02040-8.
27. Stavrou M., Kleopa K.A. CMT1A current gene therapy approaches and promising biomarkers. *Neural. Regen. Res.* 2023 Jul. 18(7). 1434-1440. doi: 10.4103/1673-5374.361538. PMID: 36571339; PMCID: PMC10075121.
28. Nobbio L., Sturla L., Fiorese F. et al. P2X7-mediated increased intracellular calcium causes functional derangement in Schwann cells from rats with CMT1A neuropathy. *J. Biol. Chem.* 2009. 284. 23146-23158.
29. Jarvis M.F., Khakh B.S. ATP-gated P2X cation-channels. *Neuropharmacology*. 2009. 56. 208-215.
30. Sociali G., Visigalli D., Prukop T. et al. Tolerability and efficacy study of P2X7 inhibition in experimental Charcot-Marie-Tooth type 1A (CMT1A) neuropathy. *Neurobiol. Dis.* 2016. 95. 145-157.
31. Sufit R.L., Ajroud-Driss S., Casey P. et al. Open label study to assess the safety of VM202 in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener.* 2017. 18. 269-278.
32. Kessler J.A., Shaibani A., Sang C.N. et al. Gene therapy for diabetic peripheral neuropathy: A randomized, placebo-controlled phase III study of VM202, a plasmid DNA encoding human hepatocyte growth factor. *Clin. Transl. Sci.* 2021. 14. 1176-1184.
33. Sahenk Z., Nagaraja H.N., McCracken B.S. et al. NT-3 promotes nerve regeneration and sensory improvement in CMT1A mouse models and in patients. *Neurology*. 2005. 65. 681-689.
34. Sahenk Z., Galloway G., Clark K.R. et al. AAV1 NT-3 gene therapy for charcot-marie-tooth neuropathy. *Mol. Ther.* 2014. 22. 511-521.
35. Sahenk Z., Ozes B. Gene therapy to promote regeneration in Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain Res.* 2020. 1727. 146533.
36. Pantera H., Moran J.J., Hung H.A. et al. Regulation of the neuropathy-associated Pmp22 gene by a distal super-enhancer. *Hum. Mol. Genet.* 2018. 27. 2830-2839.
37. Lee J.S., Lee J.Y., Song D.W. et al. Targeted PMP22 TATA-box editing by CRISPR/Cas9 reduces demyelinating neuropathy of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A in mice. *Nucleic Acids Res.* 2020. 48. 130-140.
38. Zhao H.T., Damle S., Ikeda-Lee K. et al. PMP22 antisense oligonucleotides reverse Charcot-Marie-Tooth disease type 1A features in rodent models. *J. Clin. Invest.* 2018. 128. 359-368.

39. Lee J.S., Chang E.H., Koo O.J. et al. Pmp22 mutant allele-specific siRNA alleviates demyelinating neuropathic phenotype in vivo. *Neurobiol. Dis.* 2017. 100. 99-107.

40. Boutary S., Echaniz-Laguna A., Adams D. et al. Treating PMP22 gene duplication-related Charcot-Marie-Tooth disease: the past, the present and the future. *Transl. Res.* 2021a. 227. 100-111.

41. Jeng C.L., Rosenblatt M.A. Intraneural injections and regional anesthesia: the known and the unknown. *Minerva Anesthesiol.* 2011. 77. 54-58.

42. Okamoto Y., Takashima H. The Current State of Charcot-Marie-Tooth Disease Treatment. *Genes (Basel)*. 2023 Jul 1. 14(7). 1391. doi: 10.3390/genes14071391. PMID: 37510296; PMCID: PMC10379063.

Отримано/Received 03.08.2023

Рецензовано/Revised 14.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 19.09.2023 ■

Information about authors

Marina A. Trishchynska, MD, Dr Sci, professor of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docmarina99@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1022-0635>

Viktoriiia M. Dubynetska, PhD, neurologist, Municipal non-profit enterprise "Central City Hospital" of Rivne City Council, Rivne, Ukraine, e-mail: viktoriiia_md@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-1584-361X>

Conflicts of interests. Authors declare 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. M.A. Trishchynska — concept and design of the study; V.M. Dubynetska — analysis of the obtained data, writing the text.

M.A. Trishchynska¹, V.M. Dubynetska²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Municipal Non-Profit Enterprise "Central City Hospital" of Rivne City Council, Rivne, Ukraine

Neural amyotrophy of Charcot-Marie-Tooth (clinical case)

Abstract. The article describes the prevalence of inherited neuromuscular disease, specifically neural amyotrophy, or Charcot-Marie-Tooth disease, its key clinical and neurological features, promising blood biomarkers for future diagnosis and therapeutic strategy assessment, along with current treatment methods under investigation, taking into account gene therapy. A clinical case is presented describing

Charcot-Marie-Tooth disease type IA in a young man, which was confirmed by molecular genetic testing. The study of diagnostic criteria for nosologies of this spectrum is relevant, taking into account the rarity of the disease and certain difficulties in making a diagnosis.

Keywords: Charcot-Marie-Tooth disease; neural amyotrophy; Friedreich's feet; muscles; biomarkers; gene therapy

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.6.2023.1021>

Сіделковський О.

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

Генії не вмирають...

Велике щастя, коли особистості вдається реалізувати свій життєвий потенціал. Але цей спалах не буває легким...

16 вересня 2023 року пішла з життя не просто видатна й винятково обдарована людина. Побачила обличчя Господа знаменна постать, один з найкращих синів сучасної України — Владислав Вікторович Безруков, вчений-геронтолог, лікар, організатор охорони здоров'я, художник, композитор, поет, знавець іноземних мов, мислитель, інтелігент, як кажуть, до самих кісток.

Це непоправна втрата для нас. Покинув цей світ Геній.

Відома максима про те, що серед нас завжди є геніальні люди. На жаль, ми за їхнє життя майже ніколи в цьому не зізнаємося, і це ще більше засмує, усе частіше спонукає до тривожних роздумів.

Складні часи випробувань і злиднів, війн, голоду і пандемій майже повсякчас приносять людству і надію на відродження. І, як нам здається, проводирями цього воскресіння саме і є одаровані Божою ласкою найкращі представники людства. Одним із них і був Владислав Безруков.

Народився Владислав Вікторович у місті Самарі в складні передвоєнні часи — 25 лютого 1940 року.

Цей період запам'ятався людській цивілізації розпалом Другої світової війни; величезними втратами в Зимовій війні між СРСР та Фінляндією; будівництвом німцями концтаборів, окупацією СРСР країн Балтії; диктатурою пролетаріату радянської влади та її системними репресіями щодо інтелігенції, вчених, військових... Яке ще зло ми упустили в цій гіркій чаші?



Владислав Вікторович згадав: *«Мій батько загинув 1941 року. У післявоєнні часи моєї матері було важко справлятися зі всіма проблемами самотужки. Тому й прийнято рішення про вступ до Київського суворовського училища. Після письмового звернення до військкомату 1950 року я потрапив до лав славетного закладу».*

Далі Владислав Безруков продовжує: *«Напередодні закінчення училища стало ясно, що військовим шляхом мені піти не вдасться. Я придатний не для кожного училища. Тому вирішив піти у військово-медичну академію».*

На мій вибір вплинула хвороба мами. Коли я навчався в десятому класі, від училища було направлено запит з проханням надати інформацію про правила прийому до військово-медичної академії. Нам відповіли, що суворовців туди, на жаль, не беруть. Тому залишилося вступати до звичайного медичного вишу».

І ось сам начальник училища, генерал Уманський повіз мене своєю машиною з моїми документами до приймальної комісії на Брест-Литовському шосе до нещодавно збудованого корпусу медінституту».

Я пройшов співбесіду з хімії, яку тоді запровадили навіть для золотих і срібних медалістів. До речі, розмовляв зі мною професор Стражеско, син відомого кардіолога, академіка Миколи Дмитровича Стражеска».

Після вступу до інституту вчитися було досить легко, бо в училищі ми певною мірою випереджали програму. Знали трохи більше того, що давали у звичайних школах і на перших курсах. З англійською теж складнощів не було. Тисячі здавати було легко...»

Одним з близьких друзів Владислава Вікторовича був його славетний товариш по складних лабіринтах



**Кадет Київського суворовського училища
В. Безруков**

медичного інституту — Володимир Вікторович Макареня, який доволі часто згадував ті чудові студентські часи й розповідав мені про них: *«Владислав був завжди завзятим студентом: ми відпочиваємо, а він в оригіналі читає Шекспіра. Ми на вечорницях, а він за студентською науковою роботою. Що поробиш, генії — вони завжди такі...»*

І не випадково ще в студентські роки доля Владислава Вікторовича звела його з видатним вченим і педагогом, професором Володимиром Веніаміновичем Фролькісом, під керівництвом якого і почалося наукове життя.

Після закінчення інституту з відзнакою перші кроки молодого лікаря в бурхливому морі медицини були зроблені в царині хірургії.

Упродовж двох років В. Безруков працював ординатором хірургічного відділення Черкаської обласної лікарні. Але долю не змінити, і внутрішній імператив спонукав Владислава Безрукова повернутися до Києва і почати знаменний шлях науковця-новатора. Владислав Вікторович вступає в аспірантуру до експериментального відділу та лабораторії фізіології Інституту геронтології АМН СРСР під керівництвом В.В. Фролькіса.

Базовими дослідницькими інтересами доволі молодого вченого стали складні питання нейрогуморальної регуляції діяльності серцево-судинної системи. Владислав Вікторович ретельно дослідив вікові особливості регуляції кровообігу і вплив різних ділянок головного мозку на кров'яний тиск і роботу серцевого м'яза. Ці результати й лягли в основу його кандидатської дисертації, яка була успішно захищена 1970 року.

Надалі В. Безруков зосередив увесь свій науковий потенціал на вивченні ролі гіпоталамуса в процесах старіння, що з часом, 1982 року, вилилося у фундаментальну працю з подальшим захистом докторської дисертації на тему «Характеристика функціональних змін гіпоталамуса при старінні».

Новим осяянням і викликом долі для Владислава Безрукова стало призначення його у відділ проблем старіння при Центрі ООН із соціального розвитку і гуманітарних питань у Відні 1983 року.

Величезний досвід організаційно-управлінської та наукової роботи, отриманий у цій видатній установі, став передумовою подальшої пропозиції керівництва АМН СРСР повернутися до Києва й очолити столичний Інститут геронтології.

На цій надскладній, відповідальній посаді Владиславу Вікторовичу вдалося об'єднати й підняти на якісно новий рівень багатовекторну управлінську та науково-дослідницьку роботу державного підприємства союзного значення.

Колективом Інституту були започатковані й успішно виконані унікальні експериментальні роботи, пов'язані з дослідженням процесів старіння і питань довголіття. Співробітники закладу брали участь у виконанні всесоюзної програми «Продо-



В.В. Фролькіс і В.В. Безруков



**В.В. Безруков, О.Л. Сіделковський,
В.В. Макареня**

вження життя», були налагоджені зв'язки й посилена ефективна наукова співпраця з провідними дослідницькими закладами Америки, Європи і Японії, був заснований журнал «Проблеми старіння та довголіття» і створена спеціалізована вчена рада із захисту докторських дисертацій. Наукове життя Інституту не просто виривало, цей заклад став еталоном інтелектуальної медичної думки країни.

Владислав Вікторович — академік НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат премії ім. М.Д. Стражеска НАН України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, автор багатьох медичних бестселерів, які стали настільними книгами не для одного покоління медиків, Вчитель і Наставник, великий шанувальник Національної наукової медичної бібліотеки України.

Наприкінці цього невеличкого есе хотілося б пригадати як наші доволі часті зустрічі з Владиславом Вікторовичем Безруковим у стінах Інституту геронтології або в конференц-залі клініки «Аксімед», так і неформальні дружні контакти безпосередньо вдома в ученого, у його чудовому затишному замиському будиночку, який був для Майстра джерелом натхнення: я завжди отримував багато надзвичайно цікавої, професійно важливої інформації, яка повсякчас мала суттєву аналітичну складову.

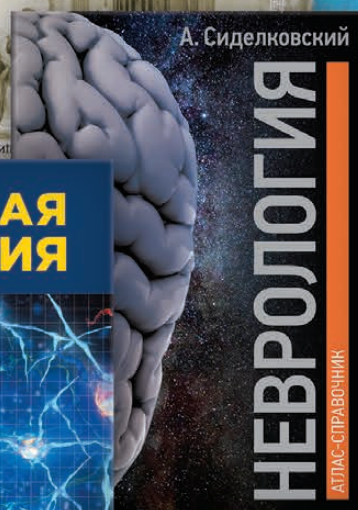
Спочивайте з миром, дорогий Владиславе Вікторовичу.. Будьте впевнені, що Ваші здобутки і Ваше добре ім'я ми, друзі, колеги, близькі Вам люди, будемо з честю нести скрізь роки, передаючи майбутнім поколінням світлу пам'ять про видатного сина рідної України! ■



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.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55