



ISSN 1998-4235 (Print), ISSN 2522-1183 (Online)

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
O.O. Bogomolets National Medical University

Український неврологічний журнал

Рецензоване науково-практичне спеціалізоване видання

Ukrainian neurological journal

Scientific and practical publication

Клінічні особливості міастенії

Чинники ризику
неповного відновлення після інсульту

Синдром MELAS.
Сучасний погляд на проблему



www.ukrneuroj.com.ua

www.vitapol.com.ua

№ 1 // 2019

ВІТ-А-ПОЛ
ВИДАВНИЧА ГРУПА

МІЛЬГАМА®

ін'єкції, таблетки

Якість. Досвід. Визнання.



- **Стиька комбінація і стабільність вітамінів групи В в 1 ампулі¹**
- **Жиророзчинний бенфотіамін у складі Мільгами таблетки²**
- **Курс терапії: 10 ампул, потім 1 таблетка/добу не менше 2 міс.³**



1. Зайченко А.В. «Фармацевтичне обосовання комбінації діюючих і допоміжних речовин в складі препарату Мільгама® ампули», МНЖ, №1/2015.
2. Інструкція для медичного застосування препарату Мільгама® таблетки.
3. Смирнова Н.К., Барінов А.Н. «Лечение невропатической боли при радикулопатии», МЗЖ, №5/2014.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МІЛЬГАМА® ампули. Фармакотерапевтична група. Препарати вітаміну В₁ у комбінації з вітаміном В₆ та/або вітаміном В₁₂. **Склад.** 1 мл розчину містить тіаміну гідрохлориду 50 мг, піридоксину гідрохлориду 50 мг, ціанокобаламіну 500 мкг, лідокаїну 20 мг. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Показання.** Неврологічні захворювання різного походження: неврити, невралгії, полінейропатії (діабетична, алкогольна), коріцевий синдром, ретробульбарний неврит, ураження лицьового нерва. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату; гостре порушення серцевої провідності; гостра форма декомпенсованої серцевої недостатності. **Спосіб застосування та дози.** По 2 мл, глибоко внутрішньом'язово, 1 раз на добу в період загострення, потім 2 мл 2-3 рази на тиждень. Курс лікування триває не менше 1 місяця. **Побічні ефекти.** Довготривале застосування (понад 6-12 місяців) у дозах понад 50 мг вітаміну В₆ щоденно може призвести до периферичної сенсорної нейропатії, нервового збудження, нездування, запаморочення, головного болю. З боку травного тракту: шлунково-кишкові розлади, у тому числі нудота, блювання, діарея, біль у животі, підвищення кислотності шлункового соку. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (шкірні висипання, подершіння шкіри, анafilактичний шок, набряк Квінке), підвищена пітливість. З боку шкіри: свербіж, кропив'янка, вузлові висипання, вкрай рідко — генералізований екзfolіативний дерматит, ангіоневротичний набряк. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.П. №UA/8049/02/01. **Повна інформація** міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МІЛЬГАМА® таблетки. Фармакотерапевтична група.** Препарати вітаміну В₁ у комбінації з вітаміном В₆ та/або вітаміном В₁₂. **Склад.** 1 таблетка містить бенфотіаміну 100 мг, піридоксину гідрохлориду 100 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Показання.** При неврологічних захворюваннях, зумовлених дефіцитом вітамінів В₁, В₆. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. **Примом вітаміну В₁ протипоказаний при виражній зворотній шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку).** Період вагітності або годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати внутрішньо, запиваючи достатньою кількістю рідини. Рекомендована доза становить 1 таблетку на добу. В індивідуальних випадках дозу підвищують і застосовують по 1 таблетці 3 рази на добу. Таблетки слід приймати шлком, запиваючи рідиною, після прийому їжі. Тривалість курсу лікування визначає лікар індивідуально у кожному випадку. Після максимального періоду лікування (4 тижні) приймається рішення щодо коригування та зниження дози препарату. **Побічні ефекти.** З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, біль у животі, підвищення кислотності шлункового соку. З боку серцево-судинної системи: тахікардія. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анafilактичний шок, анafilаксія; кропив'янка. З боку шкіри: шкірні висипання, свербіж. З боку ендокринної системи: інгібується виділення пролактину. У вкрай рідких випадках — шоківий стан. Довготривале застосування (понад 6-12 місяців) у дозах більше ніж 50 мг вітаміну В₆ щоденно може призвести до периферичної сенсорної нейропатії, нервового збудження, запаморочення, головного болю. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Р.П. МОЗ України №UA/8049/01/01. **Повна інформація** міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.** Матеріал призначений виключно для працівників охорони здоров'я. Перед використанням препаратів обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування.

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
O. O. Bogomolets National Medical University

Український неврологічний журнал

№ 1 (50)
2019

Рецензоване науково-практичне спеціалізоване видання

Ukrainian neurological journal
Scientific and practical publication

Заснований у червні 2006 року
Виходить 4 рази на рік

Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України
Додаток № 11 до наказу Міністерства освіти і науки України
від 7 жовтня 2015 р. № 1021

Журнал зареєстровано в міжнародних
наукометричних системах та спеціалізованих каталогах
Index Copernicus, Google Scholar, Science Index, JIFACTOR, Ulrich's Periodicals Directory,
Journal Factor, Scientific Indexing Services, ResearchBib, ICMJE, Polska Bibliografia Naukowa

Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Україніка наукова»,
Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського
Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

Київ
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»
2019

Український неврологічний журнал

Головний редактор

Л. І. Соколова

Редакційна рада

Ю. І. Головченко (Київ)

Т. С. Міщенко (Харків)

В. І. Цимбалюк (Київ)

Г. М. Драннік (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

Т. М. Черенько (Київ)

В. П. Лисенюк (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

Редакційна колегія

Н. Ю. Бачинська (Київ)

В. В. Кузнєцов (Київ)

О. В. Ткаченко (Київ)

В. І. Боброва (Київ)

М. І. Лісяний (Київ)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

І. А. Григорова (Харків)

С. П. Московко (Вінниця)

V. Caso (Італія)

О. М. Дзюба (Київ)

О. А. М'яловицька (Київ)

J. M. M. C. Ferro (Португалія)

І. М. Карабань (Київ)

Т. І. Негрич (Львів)

V. Lisnic (Молдова)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

Г. Г. Скибо (Київ)

E. Trinka (Австрія)

Відповідальний секретар

В. С. Мельник

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 13471-2355ПР від 09.11.2007 р.

Засновники

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Рекомендовано Вченою радою НМУ
імені О. О. Богомольця, Київ
Протокол № 5ВР від 28.03.2019 р.

Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 4757 від 05.08.2014 р.

Дизайн та верстка

В. С. Мамчич

Відповідальний секретар

О. М. Берник

Літературний редактор

О. Г. Молдованова

Адреса редакції та видавця

01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а

Телефони редакції

(44) 465-30-83, 278-46-69, 309-69-13

E-mail: vitapol3@gmail.com,
vitapol@i.com.ua

Друк

ТОВ «Друкарня „Рута“»

м. Кам'янець- Подільський,
вул. Пархоменка, 1

(ДК № 4060 від 29.04.2011 р.)

Ум. друк. арк. 9,77

Замовлення № 0119N

Наклад — 1000 прим.

Формат 60 × 84/8

Папір офсетний, безкислотний ☺

Друк офсетний

Підписано до друку 29.03.2019 р.

Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори, а за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби — замовники. Передрук опублікованих статей можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

Знаком позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідальність несуть рекламодавці.

© Український неврологічний журнал, 2019 © ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2019

Передплатний індекс 96474

www.ukrneuroj.com.ua www.vitapol.com.ua

ОГЛЯДИ

- 5** Методи корекції інфекційно-запальних порушень після гострих ішемічних розладів мозкового кровообігу, асоційованих з вірусною інфекцією

Н. С. ТУРЧИНА

Methods for correction of inflammatory effects after acute ischemic disorders of brain blood flows associated with viral infection
N. S. TURCHINA

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 10** Клінічні особливості перебігу міастенії

О. І. КАЛЬБУС, В. М. ШКОЛЬНИК

Clinical features of myasthenia's gravis course
O. I. KALBUS, V. M. SHKOLNYK

- 17** Вміст тау-протеїну в сироватці крові хворих з віддаленими наслідками легкої закритої черепно-мозкової травми

Є. В. ЛЕКОМЦЕВА

Serum tau protein level in patients with long-term consequences of the mild brain traumatic injury
Ye. V. LEKOMTSEVA

- 21** Провокаційні проби в діагностиці синдрому грудного виходу

М. В. КОВАЛЬ, В. А. ГРИБ

Provocative tests in the diagnosis of thoracic outlet syndrome
M. V. KOVAL, V. A. GRYB

- 26** Структурні зміни головного мозку на етапі клінічно ізольованого розсіяного склерозу

О. Д. ШУЛЬГА

Structural changes in the brain at the stage of clinically isolated multiple sclerosis
O. D. SHULGA

- 31** Чинники ризику неповного функціонального відновлення у пацієнтів після інсульту, які перебували на лікуванні в інтегрованому інсультному блоці

Ю. В. ФЛОМІН, В. Г. ГУР'ЯНОВ, Л. І. СОКОЛОВА

Risk factors for incomplete functional recovery in post-stroke patients undergoing treatment in a comprehensive stroke unit
Y. V. FLOMIN, V. G. GURYANOV, L. I. SOKOLOVA

- 40** Діагностика герпесвірусної інфекції як складова комплексного обстеження хворих з порушеннями функції очорухових черепних нервів

В. М. ЖДАНОВА, І. Г. ВАСИЛЬЄВА, Н. Г. ЧОПИК

Diagnosis of herpes infection as the part of a comprehensive examination of patients with the oculomotor cranial nerves disorders
V. M. ZHDANOVA, I. G. VASILYEVA, N. G. CHOPYK

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

47 **Классический тип спорадической болезни Крейтцфельда — Якоба (клинический случай)**

С. А. МАКАРОВ, Ю. В. БУКРЕЕВА,
В. И. ПАШКОВСКИЙ, А. В. ПОГОРЕЛОВ

*Classical type of sporadic Creutzfeldt — Jakob disease
(clinical case)*

*S. O. MAKAROV, Yu. V. BUKREIEVA,
V. I. PASHKOVSKIY, O. V. POGORIELOV*

55 **Загадкова хвороба порфірія: тяжкість установлення діагнозу. Аналіз клінічного випадку порфірної полінейропатії**

К. В. АНТОНЕНКО, Н. В. СИРОТА, Л. О. ВАКУЛЕНКО,
О. В. КУЦЕНКО, Т. О. ЩИРСЬКИЙ

*Mysterious disease porphyria: challenge of diagnosis.
Analysis of the clinical case of porphyric polyneuropathy.*

*K. V. ANTONENKO, N. V. SYROTA, L. O. VAKULENKO,
O. V. KUTSENKO, T. O. SHCHYRSKYI*

60 **Клінічні випадки синдрому опсоклону-міоклону в двох пацієнтів**

М. М. ПРОКОПІВ, Т. О. ЩИРСЬКИЙ, Л. О. ВАКУЛЕНКО,
В. О. МОНАСТІРСЬКИЙ, Л. М. ТРЕПЕТ,
Т. Е. ГАЙНУТДИНОВА, О. В. КУЦЕНКО

Two clinical cases of opsoclonus-myoclonus syndrome

*M. M. PROKOPIV, T. O. SHCHYRSKYI, L. O. VAKULENKO,
V. O. MONASTYRSKYI, L. M. TREPET,
T. E. GAINUTDINOVA, O. V. KUTSENKO*

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

66 **Митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами: современный взгляд на проблему**

Е. И. ПЕРВЕЕВА, А. И. КАЛЬБУС

*Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis
and stroke-like episodes: modern views on the problem*

K. I. PERVEIEVA, O. I. KALBUS

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

75 **Вплив гіпоксичного прекодиціювання на чутливість нейронів зони СА1 гіпокампа при експериментальній ішемії мозку**

Т. М. КОВАЛЕНКО, І. О. ОСАДЧЕНКО, Н. В. ЧАЙКА, Г. Г. СКИБО

*The effect of hypoxic preconditioning on the sensitivity
of neurons of the hippocampal CA1 area
in the experimental brain ischemia*

T. M. KOVALENKO, I. O. OSADCHENKO, N. V. CHAIKA, G. G. SKYBO

ДО УВАГИ АВТОРІВ

83 **Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»**



Н. С. ТУРЧИНА

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Методи корекції інфекційно-запальних порушень після гострих ішемічних розладів мозкового кровообігу, асоційованих з вірусною інфекцією

Дослідження ролі інфекційних агентів у патогенезі неінфекційних захворювань набуває особливої значущості. Результати дослідження впливу бактерій і вірусів на ризик розвитку онкологічних, автоімунних та серцево-судинних захворювань свідчать про можливість запобігання частині цих захворювань за допомогою специфічних профілактичних і лікувальних заходів. Розроблено ефективні способи та заходи немедикаментозної і фармакологічної профілактики повторного ішемічного інсульту: модифікація способу життя, нормалізація артеріального тиску, тривалий прийом антитромбоцитарних засобів, у деяких випадках — використання непрямих антикоагулянтів, призначення статинів, каротидна ендартеректомія. У доступній нам літературі виявлено поодинокі дані щодо використання противірусних препаратів при лікуванні хворих з герпес-асоційованими ускладненнями, які розвиваються при інсультах і транзиторній ішемічній атаці. Як у вітчизняній, так і у світовій літературі, відзначається недолік систематизованих даних щодо застосування противірусної терапії у пацієнтів з гострими порушеннями мозкового кровообігу. Своєчасне виявлення вірусів сімейства герпес у біологічних рідинах хворих на інсульт має стати обов'язковим для призначення противірусних препаратів. Крім володіння методами, спрямованими на врятування життя хворих у гострий період захворювань, лікарі повинні мати уявлення про можливі ускладнення і бути готовими до їх лікування та профілактики. Профілактику повторного інсульту якомога швидше після розвитку першого інсульту або транзиторної ішемічної атаки вважають актуальною у цій групі пацієнтів. Комплексна профілактика дає змогу знизити ризик розвитку повторного ішемічного інсульту майже на 80 %, запобігши таким чином 4 з 5 імовірних інсультів. Представлено сучасний підхід до лікування та профілактики гострих цереброваскулярних захворювань, які мають бути комплексними.

Ключові слова: вірус сімейства герпесу, лікування гострих цереброваскулярних захворювань, профілактика.

Імовірність інсульту суттєво збільшується в осіб, які перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку (TIA) [19]. Так, за даними K. L. Furie та співавт., у США щорічно реєструють понад 700 тис. випадків інсультів, з них 200 тис. повторних інсультів, які супроводжуються більшою частотою смертності та інвалідності, ніж перший інсульт. У цій групі хворих істотно зростає ризик інфаркту міокарда і смертності від серцево-судинних захворювань [15]. Саме тому профілактику повторного інсульту, яка має

починатися якомога раніше після розвитку першого інсульту або TIA, F. Rincon та R. L. Sacco вважають актуальною у цієї групи пацієнтів [26]. Як зазначають D G. Nascimben і J. D. Spence, комплексна профілактика дає змогу знизити ризик розвитку повторного ішемічного інсульту (II) майже на 80 %, запобігши 4 з 5 імовірних інсультів [17].

Розроблено ефективні способи і засоби немедикаментозної та фармакологічної профілактики повторного II: модифікація способу життя (відмова від паління і зловживання алкоголем, дієта, фізична активність, зниження надмірної маси тіла), нор-

© Н. С. Турчина, 2019

малізація артеріального тиску (використання антигіпертензивних препаратів), тривалий прийом антитромбоцитарних засобів, у деяких випадках — використання непрямих антикоагулянтів, призначення статинів, каротидна ендартеректомія (при вираженому стенозі внутрішньої сонної артерії) [8].

У 5—10% випадків ТІА та ІІ асоційовані з особливими станами, при яких вторинна профілактика інсульту має особливості [9]. Як свідчать дані літератури, дослідження ролі інфекційних агентів у патогенезі неінфекційних захворювань набуває особливої значущості. Результати дослідження впливу бактерій і вірусів на ризик розвитку онкологічних, аутоімунних і серцево-судинних захворювань свідчать про можливість запобігання частині цих захворювань за допомогою специфічних профілактичних та лікувальних заходів [1, 13, 27]. Крім того, активно розробляються вакцини проти збудників, які потенційно пов'язані з розвитком неінфекційної патології. У деяких дослідженнях показано, що вакциновані суб'єкти менш схильні до розвитку гострих судинних подій [20, 21, 22].

Як у вітчизняній, так і у світовій літературі, відзначено недолік систематизованих даних щодо противірусної терапії пацієнтів з гострими порушеннями мозкового кровообігу (ГПМК), хоча доведено, що інфекційно-запальні ускладнення є важливим патогенетичним чинником їх несприятливих і тяжких наслідків [16]. Деякі автори вважають, що використання антибіотиків до розвитку інсульту і в гострий період захворювання може поліпшити прогноз [18, 29].

Результати досліджень свідчать про значні труднощі, котрі виникають при лікуванні інфекційно-запальних ускладнень у хворих з ІІ без використання імунокоректорів чи специфічних противірусних засобів [6, 30].

Виявлені при ГПМК порушення клітинного, гуморального імунітету і цитокін-інтерферонового гомеостазу організму хворих зумовлюють необхідність запобігання розвитку ускладнень за допомогою препаратів-імунокоректорів або курсів лікування з використанням імуномодуляторів, цитокінів (інтерлейкін-2, інтерферони), індукторів інтерферонів та інших терапевтичних засобів для профілактики, корекції або терапії інсульт-індукованої імунологічної дисрегуляції [11, 23]. Серед імунорегулювальних препаратів особливе значення мають інтерферони, які захищають організм від інфікування вірусами та бактеріями. Показано, що індуктори синтезу інтерферону- α володіють високою імуномодулювальною активністю і низкою клініко-фармакологічних переваг. Вони виявляють комплексну дію, зокрема високу інтерферон-індукувальну, імунокоригувальну, протизапальну і противірусну активність. Таким чином, застосування індукторів синтезу інтерферону- α для лікування та профілактики запальних і септичних розладів у хворих з інсультом є патогенетично обґрунтованим [7].

Результати дослідження [5] показали, що у хворих з гострим ІІ на тлі імунодефіциту спостерігається реактивація латентної гострої вірусної інфекції, яка визначається у 1-шу добу захворювання у 27,7% хворих, на 3-тю добу — у 31,2%, а до 10-ї і 28-ї доби знижується до 14,1 та 5,9% відповідно. Застосування Церебролізину в хворих з інсульт-індукованою гострою вірусною інфекцією сприяє прискореному відновленню порушених неврологічних функцій, нормалізації показників імунної системи і санації периферичної крові вже до 10-ї доби захворювання [5].

У деяких дослідженнях повідомляють, що статини можуть запобігти інфекціям, зокрема при інсульті і ТІА. Це обґрунтовано протизапальними та імуномодулювальними властивостями статинів [31, 32]. У метааналізі публікацій з основних електронних баз даних, проведеному S. P. Lin та співавт. (2015), оцінено зв'язок між прийомом статинів та ризиком інфікування після інсульту або ТІА. Проаналізовано 5 досліджень із залученням 8791 пацієнтів з інсультом або ТІА (3269 пацієнтів у групі використання статинів та 5522 — у групі плацебо). За висновками авторів, метааналіз не підтвердив припущення, що статини зменшують ризик і впливають на частоту інфікування після інсульту або ТІА порівняно з плацебо [24].

Як підкреслюють В. Н. Герцев та співавт. (2012), підлягає обговоренню необхідність виявлення у крові та тканинах хворих з інсультом герпес-вірусів для своєчасного призначення противірусних препаратів, оскільки адаптація сучасних терапевтичних схем при ГПМК з інфекційно-запальними ускладненнями дасть змогу підвищити ефективність лікування, а також знизити летальність серед хворих, котрі перенесли інсульт, особливо серед осіб, які належать до груп ризику [3].

А. В. Гуменюк та співавт. (2016) після відтворення інсульту в тварин-носіїв вірусу простого герпесу (ВПГ) встановили зменшення ступеня нейрофічного процесу на тлі введення противірусних лікарських засобів [4]. Морфометричний аналіз засвідчив зменшення кількості нейронів з ознаками апоптозу в групі, де застосовували ацикловір і альтабор, нейронів у стані гідропічної дистрофії — у групах з ацикловіром та неофлазидом. Загальна кількість уражених клітин була значущо меншою порівняно з групою без введення противірусних лікарських засобів. За висновками авторів, противірусні препарати є засобами пригнічення реактивації латентного ВПГ і розвитку нейроінфекції, особливо за умов імунодефіциту в гострий період патологічного процесу [4].

M. S. Elkind та співавт. вважають, що противірусні препарати, такі як ацикловір, можуть бути корисними для профілактики повторного ішемічного інсульту в дитячому віці, якщо підтверджено їх причинно-наслідкові зв'язки [14]. S. Namitome та співавт. повідомляють про випадок, коли у 14-річ-

ної дівчини спостерігали тимчасові порушення свідомості, дизартрію та незграбність правої верхньої кінцівки через 4 міс після виявлення вірусу *Varicella zoster (VZV)* [25]. Магнітно-резонансна томографія головного мозку виявила гострий церебральний інфаркт у лівій середній церебральній артерії. Комп'ютерна томографія-ангіографія продемонструвала легкий стеноз у верхній частині лівої внутрішньої сонної артерії та проксимальній частині середньої церебральної артерії. Титри IgG — антитіл до VZV, антитіл у спинномозковій рідині були збільшені. На підставі діагностики VZV-васкулопатії вводили метилпреднізолон та валацикловір, а потім ацикловір, на тлі антитромботичної терапії з використанням ацетилсаліцилової кислоти та варфарину. Після лікування ознаки VZV-васкулопатії зникли. За висновками авторів, VZV-васкулопатія може спричинити ішемічний інсульт у молодих пацієнтів, що обґрунтовує необхідність виявлення та лікування VZV-інфекції як потенційної причини інсульту [25]. Оскільки ішемічний і геморагічний інсульт є визнаними ускладненнями VZV, раннє протівірусне лікування С. Borbinha та співавт. вважають важливим для мінімізації наслідків захворюваності та смертності пацієнтів [12].

S. Tsuboguchi та співавт. спостерігали атипичний випадок герпес-енцефаліту, який характеризувався інсультним епізодом, атипичними знахідками при магнітно-резонансній томографії та відсутністю плеоцитозу. Автори зазначають, що герпес-енцефаліт може мати нетиповий перебіг, тому лікування

ацикловіром слід призначати доки захворювання буде заперечено [28]. Аналогічні дані отримали Р.А. Abdelmalik та співавт., які повідомили про можливі гострі фокальні неврологічні ознаки, котрі імітують інсульт при герпес-енцефаліті. Високий ступінь необхідності призначення відповідної терапії для зменшення захворюваності та смертності, пов'язаної з герпес-енцефалітом [10].

В Україні у хворих з інсультом герпетичний енцефаліт або менінгіт не діагностують, тому сучасні протівірусні препарати та імуномодулятори для лікування внутрішньомозкових ускладнень не застосовують. Своєчасне виявлення вірусів сімейства герпесу в біологічних рідинах хворих на інсульт має стати обов'язковим для призначення протівірусних препаратів [2]. На жаль, ефективна профілактика повторного ІІ у нашій країні проводиться лише у невеликої частини хворих. Проблема ускладнюється тим, що ВПГ характеризується суттєвою лікарською стійкістю.

Таким чином, у доступній нам літературі виявлено поодинокі дані щодо використання протівірусних препаратів при лікуванні хворих з герпес-асоційованими ускладненнями, які розвиваються при інсультах і ТІА. Тому сучасний підхід до лікування гострих цереброваскулярних подій слід переглянути. Крім заходів, спрямованих на рятування життя хворих у гострий період захворювань, лікарі повинні мати уявлення про можливі ускладнення і бути готовими до їх лікування та профілактики. Сучасний підхід до лікування гострих цереброваскулярних захворювань має бути комплексним.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Адьолова З. У., Адьолов Ш. К. Распространенность неинфекционных заболеваний и структура основных типов неинфекционных заболеваний // *Eur Res.* — 2016. — № 5. — С. 105—106.
2. Васильева И. Г., Чопик Н. Г., Кульчиков А. Е., Макаренко А. Н. Вирусные осложнения при остром геморрагическом инсульте // *Укр. нейрохірург. журн.* — 2006. — № 2. — С. 41—48.
3. Герцев В. Н., Васильева И. Г., Макаренко А. Н., Сон А. С. Механизм и закономерности развития инфекционных и воспалительных вирусных осложнений при геморрагическом инсульте // *Международ. неврол. журн.* — 2012. — № 3. — С. 185—188.
4. Гуменюк А. В., Рибалко С. Л., Савосько С. І. та ін. Герпесвірусна інфекція за умов інсульту та фармакокорекції в експерименті // *Вісн. пробл. біології і медицини.* — 2016. — № 1 (2). — С. 41—44.
5. Кульчиков А. Е., Макаренко А. Н. Реактивация латентной герпетической инфекции при остром ишемическом инсульте и ее коррекция церебролизином® // *Цитокины и воспаление.* — 2007. — № 6 (1). — С. 47—53.
6. Кульчиков А. Е., Макаренко А. Н. Роль иммунокорректирующей терапии в профилактике инфекционных осложнений острого инсульта // *Эксперим. и клин. фармакол.* — 2008. — № 6. — С. 34—38.
7. Парахонский А. П. Иммунопатология и концепция иммунотерапии при инсульте // *Фундаментальные исследования.* — 2007. — № 80. — С. 30.
8. Парфенов В. А., Вербицкая С. В. Перспективы и реалии предупреждения повторного ишемического инсульта // *Мед. совет.* — 2012. — № 4. — С. 83—88.
9. Парфенов В. А. Профилактика повторного ишемического инсульта // *Рус. мед. журн.* — 2008. — № 12. — С. 1694—1699.
10. Abdelmalik P. A., Ambrose T., Bell R. Herpes simplex viral encephalitis masquerading as a classic left MCA stroke // *Case Rep Neurol Med.* — 2015. — Vol. 2015. — P. 673724.
11. Altmann D. M. Neuroimmunology and neuroinflammation in autoimmune, neurodegenerative and psychiatric disease // *Immunology.* — 2018. — Vol. 154 (2). — P. 167—168. Doi: 10.1111/imm.12943.
12. Borbinha C., Marto J. P., Calado S., Viana-Baptista M. A young woman with ischemic stroke: should we pay more attention to varicella zoster infection? // *Case Rep. Neurol.* — 2016. — Vol. 8 (2). — P. 145—150. Doi: 10.1159/000447296.
13. Damania B. Oncogenic gamma-herpesviruses: comparison of viral proteins involved in tumorigenesis // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2004. — Vol. 2 (8). — P. 656—668.
14. Elkind M. S., Hills N. K., Glaser C. A. et al. Herpesvirus infections and childhood arterial ischemic stroke: results of the VIPS study // *Circulation.* — 2016. — Vol. 133 (8). — P. 732—741. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018595.
15. Furie K. L., Kasner S. E., Adams R. J. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association // *Stroke.* — 2011. — Vol. 42 (1). — P. 227—276. Doi: 10.1161/STR.0b013e3181f7d043.
16. Grabska K., Gromadzka G., Członkowska A. Infections and ischemic stroke outcome // *Neurol. Res. Int.* — 2011. — Vol. 2011. — P. 691348. Doi: 10.1155/2011/691348.

17. Hackam D. G., Spence J. D. Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke: a quantitative modeling study // *Stroke*. — 2007. — Vol. 38(6). — P. 1881—1885.
18. Harms H., Prass K., Meisel C. et al. Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial // *PLoS One*. — 2008. — Vol. 3(5). — e2158. Doi: 10.1371/journal.pone.0002158.
19. Kernan W. N., Ovbiagele B., Black H. R. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. — 2014. — Vol. 45(7). — P. 2160—2236.
20. Krypciak S., Mézière A., Belmin J. et al. Which vaccination and cardiovascular prevention in elderly? // *Presse Med*. — 2013. — Vol. 42(2). — P. 202—208. Doi: 10.1016/j.lpm.2012.06.025.
21. Laufs U., Ference B. A. Vaccination to prevent atherosclerotic cardiovascular diseases // *Eur. Heart J*. — 2017. — Vol. 38(32). — P. 2508—2510.
22. Lavallée P. C., Labreuche J., Fox K. M. et al. Influenza vaccination and cardiovascular risk in patients with recent TIA and stroke // *Neurology*. — 2014. — Vol. 82(21). — P. 1905—1913. Doi: 10.1212/WNL.0000000000000456.
23. Lewis S. Neuroimmunology: Brain police // *Nat Rev Neurosci*. — 2018. — Vol. 19(2). — P. 60. Doi: 10.1038/nrn.2018.5.
24. Lin S. P., Long Y. M., Chen X. H. The effects of statins on infections after stroke or transient ischemic attack: a meta-analysis // *PLoS One*. — 2015. — Vol. 10(7). — e0130071. Doi: 10.1371/journal.pone.0130071.
25. Namitome S., Shindo S., Wada K. et al. Cerebral infarction related to varicella zoster virus vasculopathy // *Rinsho Shinkeigaku*. — 2018. — Vol. 58(3). — P. 182—187. Doi: 10.5692/clinicalneuro.18-001117.
26. Rincon F., Sacco R. L. Secondary stroke prevention // *J Cardiovasc Nurs*. — 2008. — Vol. 23(1). — P. 34—41.
27. Shah P. K. Link between infection and atherosclerosis: who are the culprits: viruses, bacteria, both, or neither? // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103(1). — P. 5—6.
28. Tsuboguchi S., Wakasugi T., Umeda Y. et al. Herpes simplex encephalitis presenting as stroke-like symptoms with atypical MRI findings and lacking cerebrospinal fluid pleocytosis // *Rinsho Shinkeigaku*. — 2017. — Vol. 57(7). — P. 387—390.
29. Van de Beek D., Wijdicks E. F., Vermeij F. H. et al. Preventive antibiotics for infections in acute stroke: a systematic review and meta-analysis // *Arch Neurol*. — 2009. — Vol. 66(9). — P. 1076—1081. Doi: 10.1001/archneurol.2009.176.
30. Vermeij J. D., Westendorp W. F., Dippel D. W. et al. Antibiotic therapy for preventing infections in people with acute stroke // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2018. — Vol. 1. — CD008530. Doi: 10.1002/146518582.
31. Wang G., Zhang Y., Xie X. et al. Effect of statins on occurrence of infection and infection-related mortality: a meta-analysis // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. — 2014. — Vol. 34(7). — P. 988—993.
32. Weeks D. L., Greer C. L., Willson M. N. Statin medication use and nosocomial infection risk in the acute phase of stroke // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. — 2016. — Vol. 25(10). — P. 2360—2367. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.05.033.

Н. С. ТУРЧИНА

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Методы коррекции инфекционно-воспалительных нарушений после острых ишемических расстройств мозгового кровообращения, ассоциированных с вирусной инфекцией

Исследования роли инфекционных агентов в патогенезе неинфекционных заболеваний приобретает особую значимость. Результаты изучения влияния бактерий и вирусов на риск развития онкологических, аутоиммунных и сердечно-сосудистых заболеваний свидетельствуют о возможности предотвращения части этих заболеваний при помощи специфических профилактических и лечебных мероприятий. Разработаны эффективные способы и мероприятия немедикаментозной и фармакологической профилактики повторного ишемического инсульта: модификация способа жизни, нормализация артериального давления, длительный прием антитромбоцитарных средств, в некоторых случаях — использование непрямых антикоагулянтов, назначение статинов, каротидная эндартеректомия. В доступной нам литературе обнаружены единичные данные относительно применения противовирусных препаратов при лечении больных с герпес-ассоциированными осложнениями, которые развиваются при инсультах и транзиторной ишемической атаке. Как в отечественной, так и в мировой литературе, отмечается недостаток систематизированных данных относительно применения противовирусной терапии у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Своевременное выявление вирусов семейства герпес в биологических жидкостях больных с инсультом должно стать обязательным для назначения противовирусных препаратов. Кроме владения методами, направленными на спасение жизни пациентов в острый период заболевания, врачи должны иметь представление о возможных осложнениях и быть готовыми к их лечению и профилактике. Профилактику повторного инсульта как можно быстрее после развития первого инсульта или транзиторной ишемической атаки считают актуальной в этой группе пациентов. Комплексная профилактика позволяет снизить риск развития повторного ишемического инсульта почти на 80 %, предупредив таким образом 4 из 5 вероятных инсультов. Представлен современный подход к лечению и профилактике острых цереброваскулярных заболеваний, которые должны быть комплексными.

Ключевые слова: вирус семейства герпеса, лечение острых цереброваскулярных заболеваний, профилактика.

N. S. TURCHINA

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Methods for correction of inflammatory effects after acute ischemic disorders of brain blood flows associated with viral infection

The exploration of the role of the infectious agents in pathogenesis of non-infectious diseases has recently received special significance. The results of bacteria and viruses impact research on the risk of development of oncological, autoimmune, and cardiovascular diseases suggests a possibility of prevention of a certain number of such diseases with special preventive techniques and treatments. There are several effective drug-free modalities and pharmaceutical methods of prevention of secondary stroke: the adjustment of everyday routine; normalization of blood pressure; long-term antithrombotic therapy; and even the use of non-straight anticoagulants; prescription of statins; carotid endarterectomy. The existing literature identifies only limited data concerning the use of antiviral drugs in the treatment of patients with herpes-associated complications which are developed in cases of stroke or TIA. The Ukrainian as well as the international scholars acknowledge the lack of systematic data concerning the problem of antiviral therapy in patients with acute disturbances in the blood flow in brain. However, timely identification of herpesviruses in biological fluids in the patients with stroke must be obligatory measure for prescription of antiviral drugs. This article presents the most modern ways of treatment of acute cerebrovascular events. Apart from the treatment which is aimed at saving the acute patients, the preventive measures are also outlined: we acknowledge that the most common way of prevention of secondary stroke must begin as early as possible after the development of the first stroke or transient ischemic attack. The complex preventive measures allow to reduce the risk of development of the secondary stroke by almost 80%, which prevent 4/5 of possible strokes. However, this article argues that the most modern way of treatment of acute cerebrovascular diseases is a complex treatment.

Key words: treatment, acute cerebrovascular diseases.



О. І. КАЛЬБУС, В. М. ШКОЛЬНИК

ДЗ «Дніпропетровська медична академія
МОЗ України», Дніпро

Клінічні особливості перебігу міастенії

Мета — вивчити особливості розвитку міастенії у хворих залежно від віку, статі, перших симптомів, терміну встановлення діагнозу.

Матеріали і методи. Обстежено 182 хворих на міастенію (з них 147 (80,8%) з генералізованою формою захворювання, 35 (19,2%) з очною) у період з 2014 до 2017 рр. Проводили клініко-неврологічне обстеження, яке передбачало збір скарг, анамнезу захворювання та життя, неврологічне обстеження. Для оцінки клінічної форми міастенії використовували класифікацію MGFA.

Результати. Серед хворих переважали жінки — 128 (70,3%). Медіана віку хворих на генералізовану форму міастенії — 53,0 (37,0; 65,0) роки, на очну форму — 46,0 (23,0; 62,0) років ($p = 0,023$). У жінок виявлено два піки дебюту захворювання: 1-й (вищий) — у віковому діапазоні від 20 до 40 років (39,9% обстежених), 2-й — у віковому діапазоні від 50 до 70 років (32,0%). У чоловіків виявлено один пік появи перших симптомів у віковому діапазоні від 50 до 70 років (46,3%). У структурі перших симптомів перше місце посідало двоїння (36,3% (95,0% довірчий інтервал (ДІ) — 29,3—43,2)), друге — птоз (28,6% (95,0% ДІ 22,0—35,1)), третє — слабкість та/або стомлюваність у кінцівках (21,4% (95,0% ДІ 15,5—27,4)), четверте — гнусавість голосу (14,3% (95,0% ДІ 9,2—19,4)) і поперхання (14,3% (95,0% ДІ 9,2—19,4)). Найрідше реєстрували порушення жування (1,6% (95,0% ДІ -0,2...3,5)).

Висновки. Міастенія у жінок дебютує у статистично значущо молодшому віці порівняно з чоловіками. Очна форма міастенії більш притаманна особам молодого віку. Час від появи перших симптомів до встановлення діагнозу при очній формі статистично значущо менший, ніж при генералізованій. Виявлено два піки дебюту міастенії: ранній (20—40 років) — характерний для осіб жіночої статі та пізній (50—70 років) — характерний для хворих обох статей. Найчастіше міастенія дебютує двоїнням, птозом, найрідше — порушення жування. В більшості хворих міастенія дебютувала моносимптомно (81,3% випадків), рідше — бісимптомно (18,7%).

Ключові слова: міастенія, клініка, дебют, симптоми.

Міастенія — відносно нечасте аутоімунне захворювання з невизначеною етіологією, яке характеризується ураженням нервово-м'язових синапсів переважно внаслідок вироблення аутоантитіл до рецепторів ацетилхоліну (AChR) або до специфічного ферменту — м'язово-специфічної тирозинкінази (MuSK). Унаслідок цього розвивається патологічна втомлюваність та слабкість скелетної мускулатури. Мутації генів, що кодують білки нервово-м'язових з'єднань, можуть призводити до розвитку вроджених міастенічних синдромів [1—4, 10].

За даними різних досліджень, захворюваність на міастенію становить від 1,7 до 10,4 випадку на 100 тис. населення на рік, а в США — 20 випадків на 100 тис. населення на рік. Поширеність захворювання

протягом останнього десятиліття зростає, переважно серед літніх осіб, незважаючи на значний прогрес у діагностиці, лікувальних підходах та поліпшений прогноз захворювання в цілому [5—9]. Офіційних даних щодо захворюваності та поширеності міастенії в Україні немає.

У типових випадках міастенія починається зі стомлюваності та слабкості екстраокулярної мускулатури. Пізніше (при генералізованій формі) з'являється патологічна стомлюваність та слабкість мускулатури кінцівок та/або бульбарних м'язів [1, 3, 4].

Незважаючи на те, що клінічні особливості перебігу міастенії мають безпосередній вплив на частоту розвитку ускладнень, визначають лікувальну тактику, прогноз захворювання в цілому, вони недостатньо вивчені.

© О. І. Кальбус, В. М. Школьник, 2019

Мета роботи — вивчити особливості розвитку міастенії у хворих залежно від віку, статі, перших симптомів, терміну встановлення діагнозу.

Матеріали і методи

Обстежено 182 хворих на міастенію (з них 147 (80,8%) з генералізованою формою захворювання, 35 (19,2%) — з очною), котрі перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні неврології № 1 КЗ «Дніпропетровська обласна лікарня імені І.І. Мечникова» або зверталися амбулаторно у період з 2014 до 2017 рр.

Клініко-неврологічне обстеження передбачало збір скарг, анамнезу захворювання та життя, неврологічне обстеження. Для оцінки клінічної форми міастенії використовували класифікацію MGFA.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням програмних продуктів Microsoft Excel, Statistica 6.1. При математичній обробці даних застосовували методи параметричної та непараметричної статистики.

Результати та обговорення

Серед пацієнтів переважали жінки — 128 (70,3%), співвідношення жінок та чоловіків — 2,37 : 1,0. Серед хворих на генералізовану форму захворювання виявлено статистично значущо більшу частку чоловіків порівняно з пацієнтами з очною формою ($p = 0,027$). Однак статистично значущих розбіжностей у загальній структурі обстежених за статтю між класами та підкласами захворювання не виявлено ($p > 0,05$) (табл. 1).

Вік хворих на момент обстеження становив від 18 до 83 років. Розподіл за віком у групах з різни-

ми формами захворювання, класами та підкласами міастенії та в цілому не описувався нормальним (Гауссовим) законом ($p < 0,05$ за критерієм Шапіро — Уїлка).

Медіана (Me) віку становила 52,0 роки, міжквартильний інтервал — 34,0; 65,0 (табл. 2).

Виявлено різницю за медіаною віку між хворими з різними формами захворювання: у хворих на генералізовану форму міастенії — 53,0 (37,0; 65,0) років, тоді як у хворих на очну форму — 46,0 (23,0; 62,0) років, що статистично значущо ($p = 0,023$) менше (див. табл. 2). Це свідчить про те, що очна форма міастенії більш характерна для осіб молодого віку. Між класами генералізованої міастенії різниці за віком не виявлено ($p > 0,05$).

Окремо оцінювали тривалість періоду від появи перших симптомів до встановлення діагнозу (рис. 1) та структуру перших симптомів.

Установлено статистично значущі ($p < 0,05$) розбіжності між I класом захворювання та іншими класами, між I класом та підкласами III та IV класів за тривалістю періоду від перших симптомів до встановлення діагнозу, який статистично значущо менший при очній формі захворювання (див. рис. 1). Ці розбіжності підтверджено ранговим кореляційним аналізом, згідно з яким тривалість періоду від перших симптомів до встановлення діагнозу корелює з клінічною формою міастенії (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (ρ) $-0,35$; $p < 0,001$), класом захворювання за MGFA ($\rho = -0,25$; $p = 0,001$).

На підставі отриманих даних можна дійти висновку, що більш раннє встановлення діагнозу в хворих на очну форму міастенії пов'язане з моно- або бісимптомними виявами хвороби у дебюті —

Т а б л и ц я 1

Розподіл хворих за статтю та класом міастенії за MGFA

Міастенія	Жінки	Чоловіки	Разом
Очна форма (клас I)	30 (85,7%)	5 (14,3%)	35 (19,2%)
Генералізована форма	98 (66,7%)	49 (33,3%)	147 (80,8%)
Клас II	36 (69,2%)	16 (30,8%)	52 (28,6%)
IIA	26 (70,3%)	11 (29,7%)	37 (20,3%)
IIB	10 (66,7%)	5 (33,3%)	15 (8,2%)
Клас III	41 (64,1%)	23 (35,9%)	64 (35,2%)
IIIA	22 (62,9%)	13 (37,1%)	35 (19,2%)
IIIB	19 (65,5%)	10 (34,5%)	29 (15,9%)
Клас IV	21 (67,7%)	10 (32,3%)	31 (17,0%)
IVA	9 (64,3%)	5 (35,7%)	14 (7,7%)
IVB	12 (70,6%)	5 (29,4%)	17 (9,3%)
p	$p_1 = 0,027$; $p_2 = 0,151$; $p_3 = 0,473$		—
Загальна вибірка	128 (70,3%)	54 (29,7%)	182 (100,0%)

p — рівень статистичної значущості різниці між групами за критерієм χ^2 , зокрема з поправкою Йейтса при значеннях показника, наближених до 0; p_1 — між формами міастенії; p_2 — між класами міастенії; p_3 — між I класом міастенії та підкласами II—IV класів генералізованої форми міастенії.

Т а б л и ц я 2

Вікові характеристики у групах обстежених хворих, Ме (25%; 75%)

Міастенія	Вік на момент обстеження, роки	Вік перших симптомів, роки	Вік встановлення діагнозу, роки	Час від перших симптомів до встановлення діагнозу, міс
Очна форма (клас I) (n = 35)	46,0 (23,0; 62,0)	44,0 (22,0; 61,0)	44,0 (22,0; 61,0)	2,0 (1,0; 3,0)
Генералізована форма (n = 147)	53,0 (37,0; 65,0)	45,0 (29,0; 62,0)	48,0 (29,0; 62,0)	5,0 (3,0; 12,0)
p_1	0,023	0,410	0,305	<0,001
Клас II (n = 52)	47,5 (35,0; 63,5)	38,5 (29,0; 59,5)	40,0 (29,5; 60,5)	4,0 (3,0; 12,0)*
IIA (n = 37)	47,0 (36,0; 59,0)	38,0 (29,0; 58,0)	39,0 (30,0; 58,0)	3,0 (3,0; 10,0)
IIB (n = 15)	52 (34; 72)	46,0 (29,0; 70,0)	51,0 (29,0; 71,0)	10,0 (3,0; 24,0)
Клас III (n = 64)	55,0 (36,0; 65,0)	48,0 (26,0; 61,5)	49,0 (27,0; 62,0)	5,5 (3,0; 16,0)*
IIIA (n = 35)	55,0 (34,0; 66,0)	48,0 (25,0; 63,0)	49,0 (27,0; 63,0)	5,0 (3,0; 24,0)*
IIIB (n = 29)	55,0 (38,0; 65,0)	49,0 (30,0; 59,0)	49,0 (30,0; 59,0)	6,0 (3,0; 12,0)***
Клас IV (n = 31)	55,0 (42,0; 66,0)	46,0 (33,0; 63,0)	49,0 (33,0; 63,0)	5,0 (3,0; 12,0)**
IVA (n = 14)	55,0 (49,0; 74,0)	48,5 (33,0; 58,0)	50,5 (40,0; 58,0)	9,0 (6,0; 24,0)*
IVB (n = 17)	55,0 (41,0; 63,0)	40,0 (29,0; 63,0)	40,0 (29,0; 63,0)	3,0 (1,5; 5,0)**
p_1	0,075	0,789	0,667	<0,001
p_3	0,104	0,824	0,654	<0,001
Загальна вибірка (n = 182)	52,0 (34,0; 65,0)	45,0 (26,0; 61,0)	46,5 (28,0; 62,0)	4,0 (2,0; 12,0)

Рівень статистичної значущості різниці: p_1 — між формами міастенії за критерієм Манна — Уїтні; p_2 — між класами міастенії; p_3 — між I класом міастенії та підкласами II—IV класів генералізованої форми міастенії за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела — Уолліса.

Статистично значуща різниця щодо I класу за критерієм Данна: * $p \leq 0,001$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,05$.

птозом та/або двоїнням, які впливають на повсякденну активність хворих та змушують їх звертатися по медичну допомогу на більш ранніх етапах. Для хворих на генералізовану форму характернішим є поліморфний характер перших симптомів, а також їх флукувальний перебіг, коли наявність та

виразність симптомів можуть змінюватися не лише щоденно, а й упродовж дня. Це призводить до того, що хворі звертаються по медичну допомогу на пізніших етапах хвороби, коли симптоми стають виразнішими та/або розвиваються ускладнення дихання, ковтання, пересування тощо. Іншою причиною пізнішого встановлення діагнозу хворим на генералізовану форму міастенії порівняно з очною може бути недостатня настороженість щодо міастенії лікарів-неврологів, особливо на амбулаторному рівні, а також недостатня обізнаність із сучасними алгоритмами встановлення діагнозу міастенії.

Вік появи перших симптомів та встановлення діагнозу не відрізнялися в групах хворих ($p > 0,05$ за формами, класами та підкласами хвороби). Виявлено статистично значущі кореляційні зв'язки цих показників зі статтю ($p = 0,22$, $p = 0,004$ та $p = 0,22$, $p = 0,003$ відповідно): вік появи перших симптомів, як і вік встановлення діагнозу, в жінок був суттєво нижчим (38,5 (25,0; 60,0) та 39,0 (26,0; 60,0) відповідно) порівняно з чоловіками (54,0 (36,0; 62,0) і 54,5 (42,0; 63,0)). За обома показниками встановлено статистично значущу різницю між чоловіками та жінками ($p = 0,004$) (рис. 2).

З огляду на отримані дані проаналізовано пік віку появи перших симптомів та встановлення діагнозу залежно від статі.

Критерій Краскела—Уолліса (3;182) = 21,85; $p = 0,00007$

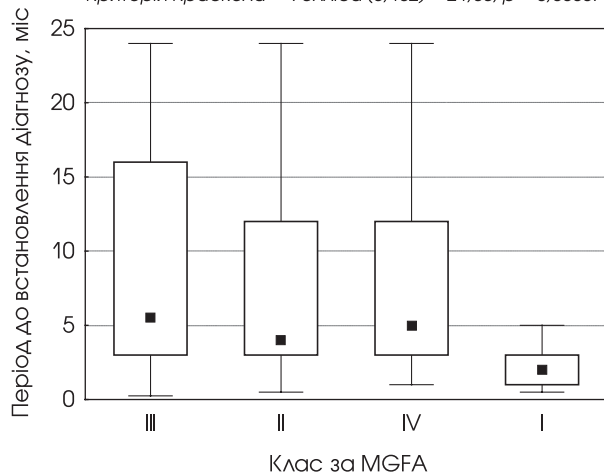


Рис. 1. Середня тривалість періоду від перших симптомів до встановлення діагнозу залежно від класу захворювання

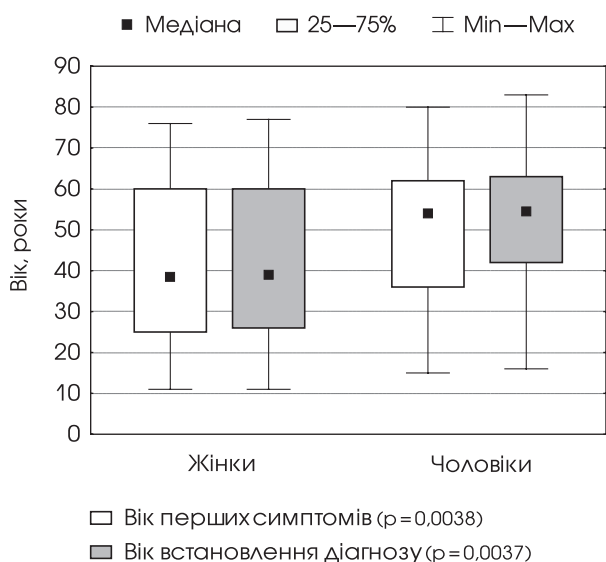


Рис. 2. Середній вік появи перших симптомів та встановлення діагнозу залежно від статі

Мода (варіанта, котра найчастіше трапляється) серед усіх обстежених для віку появи перших симптомів становила 67 років і відзначена у 9 хворих. Для віку встановлення діагнозу був характерний бімодальний розподіл — у 8 обстежених цей показник становив 22 роки, ще у 8 — 67 років.

Серед жінок мода віку появи перших симптомів та віку встановлення діагнозу становила 67 років і відзначена у 7 обстежених. Мода віку перших симптомів у чоловіків — 46 років (зафіксована у 4 пацієнтів), тоді як для віку встановлення діагнозу був притаманний мультимодальний розподіл: по три випадки відзначено у вікових категоріях 22, 46, 49, 58 та 66 років.

З огляду на таке різноманіття, точнішу оцінку можна отримати при аналізі згрупованого варіаційного ряду змінних, які вивчають.

Частотний аналіз розподілу віку появи перших симптомів та встановлення діагнозу наведено на рис. 3 та у табл. 3.

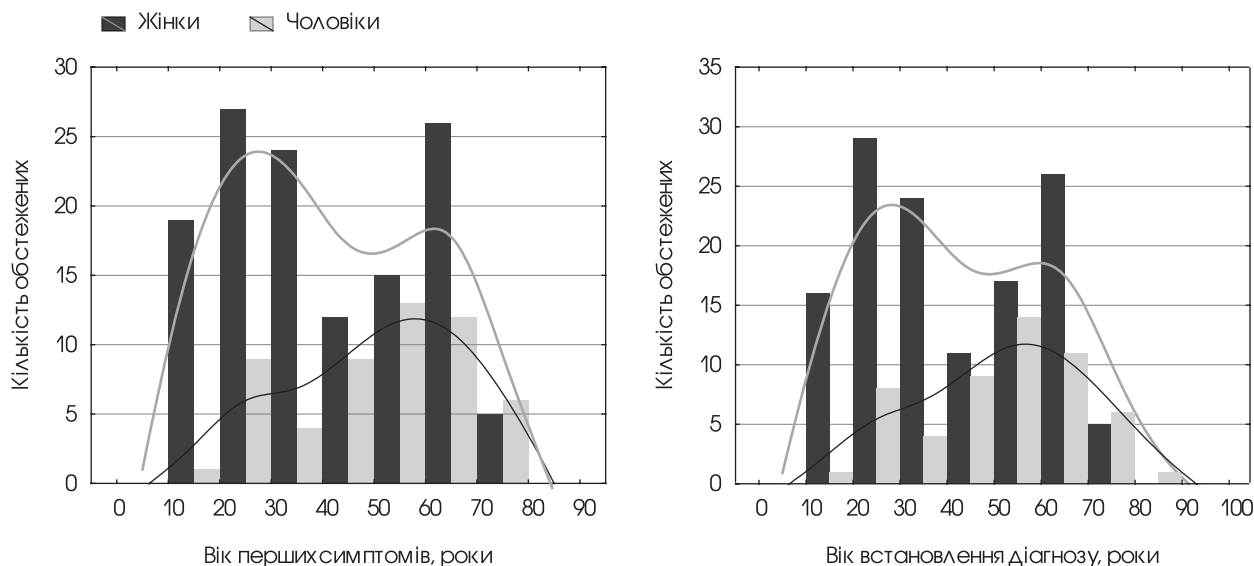


Рис. 3. Розподіл пацієнтів за віком появи перших симптомів та встановлення діагнозу залежно від статі

Т а б л и ц я 3

Розподіл пацієнтів за віком появи перших симптомів та встановлення діагнозу залежно від статі та вікової групи

Вік, роки	Вік появи перших симптомів, роки			Вік встановлення діагнозу, роки		
	Жінки	Чоловіки	Усі обстежені	Жінки	Чоловіки	Усі обстежені
10—19	19 (14,8%)	1 (1,9%)	20 (11,0%)	16 (12,5%)	1 (1,9%)	17 (9,3%)
20—29	36 (19,8%)	9 (16,7%)	37 (20,3%)	27 (21,1%)	8 (14,8%)	29 (22,7%)
30—39	24 (18,8%)	4 (7,4%)	28 (15,4%)	24 (18,8%)	4 (7,4%)	28 (15,4%)
40—49	12 (9,4%)	9 (16,7%)	21 (11,5%)	11 (8,6%)	9 (16,7%)	20 (11,0%)
50—59	15 (11,7%)	13 (24,1%)	28 (15,4%)	17 (13,3%)	14 (25,9%)	31 (17,0%)
60—69	26 (20,3%)	12 (22,2%)	38 (20,9%)	26 (20,3%)	11 (20,4%)	37 (20,3%)
70 та більше	5 (3,9%)	6 (11,1%)	11 (6,0%)	5 (3,9%)	7 (13,0%)	12 (6,6%)
p	0,009		—	0,003		—

Отже, у жінок спостерігаються два піки дебюту захворювання (див. рис. 3, табл. 3): 1-й (вищий) — у віковому діапазоні від 20 до 40 років (39,9% обстежених), 2-й — у віковому діапазоні від 50 до 70 років (32,0%). У чоловіків виявлено один пік появи перших симптомів у віковому діапазоні від 50 до 70 років (46,3%). Схожа тенденція характерна для віку встановлення діагнозу.

На бімодальний розподіл захворюваності на міастенію серед жінок вказують і інші автори [9].

Структуру перших виявів міастенії наведено у табл. 4.

Усі обстежені вказували, що в дебюті захворювання мали один (81,3%) або два (18,7%) перших симптоми.

Як видно з табл. 4, у структурі перших симптомів перше місце посідало двоїння, друге — птоз, рідше відзначали слабкість та/або стомлюваність у кінцівках, гнусавість голосу, дуже рідко реєстрували

порушення жування, за яким не виявлено розбіжностей між формами, класами та підкласами захворювання. Як і очікувалось, птоз та двоїння як перші симптоми статистично значущо частіше траплялися при очній формі захворювання порівняно з генералізованою ($p < 0,05$), тоді як гнусавість, поперхання і стомлюваність — при генералізованій міастенії ($p < 0,05$). При генералізованій міастенії гнусавість та поперхання як перші симптоми захворювання домінували в підкласі В усіх класів (II—IV) міастенії, а стомлюваність/слабкість кінцівок — у підкласах А всіх класів (II—IV), ($p < 0,05$).

Між окремими симптомами встановлено наявність асоціативних зв'язків: середньої сили зв'язок — між птозом та двоїнням ($\phi = 0,29$), птозом і гнусавістю ($\phi = 0,22$), птозом та поперханням ($\phi = 0,22$), птозом і стомлюваністю ($\phi = 0,24$), двоїнням та гнусавістю ($\phi = 0,24$), двоїнням і поперханням ($\phi = 0,24$), двоїнням та стомлюваністю ($\phi = 0,31$)

Т а б л и ц я 4

Частота перших симптомів у обстежених хворих, % (95,0% ДІ)

Міастенія	Птоз	Двоїння	Гнусавість	Поперхання	Слабкість у кінцівках/ стомлюваність	Порушення жування
Очна форма (клас I) (n = 35)	45,7 (29,2—62,2)	60 (43,8—76,2)	0 (0—0)	0 (0—0)	2,9 (-2,7...8,4)	0 (0—0)
Генералізована форма	24,5 (17,5—31,4)	30,6 (23,2—38,1)	17,7 (11,5—23,9)	17,7 (11,5—23,9)	25,9 (18,8—32,9)	2 (-0,2...4,3)
Клас II (n = 52)	21,2 (10,1—32,3)	32,7 (19,9—45,4)	13,5 (4,2—22,7)	15,4 (5,6—25,2)	28,8 (16,5—41,2)	3,8 (-1,4...9,1)
IIA (n = 37)	24,3 (10,5—38,1)	37,8 (22,2—53,5)	5,4 (-1,9...12,7)	5,4 (-1,9...12,7)	32,4 (17,3—47,5)	5,4 (-1,9...12,7)
IIB (n = 15)	13,3 (-3,9...30,5)	20 (-0,2...40,2)	33,3 (9,5—57,2)	40 (15,2—64,8)	20 (-0,2...40,2)	0 (0—0)
Клас III (n = 64)	28,1 (17,1—39,1)	28,1 (17,1—39,1)	17,2 (7,9—26,4)	20,3 (10,5—30,2)	23,4 (13,1—33,8)	0 (0—0)
IIIA (n = 35)	28,6 (13,6—43,5)	42,9 (26,5—59,3)	5,7 (-2—13,4)	2,9 (-2,7...8,4)	31,4 (16—46,8)	0 (0—0)
IIIB (n = 29)	27,6 (11,3—43,9)	10,3 (-0,7...21,4)	31 (14,2—47,9)	41,4 (23,5—59,3)	13,8 (1,2—26,3)	0 (0—0)
Клас IV (n = 31)	22,6 (7,9—37,3)	32,3 (15,8—48,7)	25,8 (10,4—41,2)	16,1 (3,2—29,1)	25,8 (10,4—41,2)	3,2 (-3—9,4)
IVA (n = 14)	28,6 (4,9—52,2)	35,7 (10,6—60,8)	7,1 (-6,3...20,6)	7,1 (-6,3...20,6)	50 (23,8—76,2)	0 (0—0)
IVB (n = 17)	17,6 (-0,5...35,8)	29,4 (7,8—51,1)	41,2 (17,8—64,6)	23,5 (3,4—43,7)	5,9 (-5,3...17,1)	5,9 (-5,3...17,1)
p	$p_1 = 0,012$ $p_2 = 0,072$ $p_3 = 0,232$	$p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,012$ $p_3 = 0,003$	$p_1 = 0,016$ $p_2 = 0,022$ $p_3 < 0,001$	$p_1 = 0,016$ $p_2 = 0,049$ $p_3 < 0,001$	$p_1 = 0,006$ $p_2 = 0,025$ $p_3 = 0,001$	$p_1 = 0,910$ $p_2 = 0,297$ $p_3 = 0,299$
Загальна вибірка (n = 182)	28,6 (22—35,1)	36,3 (29,3—43,2)	14,3 (9,2—19,4)	14,3 (9,2—19,4)	21,4 (15,5—27,4)	1,6 (-0,2...3,5)

p — рівень статистичної значущості різниці між групами за критерієм χ^2 , зокрема з поправкою Йейтса при значеннях показника, наближених до 0: p_1 — між формами міастенії; p_2 — між класами міастенії; p_3 — між I класом міастенії та підкласами II—IV класів генералізованої форми міастенії.

Висновки

Міастенія у жінок дебютує у статистично значущо молодшому віці порівняно з чоловіками.

Очна форма міастенії більш притаманна особам молодого віку. Час від появи перших симптомів до встановлення діагнозу при очній формі статистично значущо менший, ніж при генералізованій.

Виявлено два піки дебюту міастенії: ранній (20—40 років) — характерний для осіб жіночої статі та пізній (50—70 років) — характерний для хворих обох статей.

Найчастіше міастенія дебютує двоїнням, птозом, найрідше — порушенням жування. В більшості хворих міастенія дебютувала моносимптомно (81,3% випадків), рідше — бісимптомно (18,7%).

Конфлікт інтересів

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О. К., В. Ш.;

збір та обробка матеріалу, написання тексту — О. К.; редактування — В. Ш.

Література

1. Кальбус О.І. Клініко-імунологічні співставлення у хворих на міастенію // Укр. журн. мед., біол. та спорту. — 2018. — № 1. — С. 135—138.
2. Куликова С.Л. Антитела к ацетилхолиновым рецепторам в диагностике различных форм миастении // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. — 2014. — № 1(21). — С. 73—82.
3. Санадзе А.Г. Миастения и миастенические синдромы: рук-во. — М.: Гэотар-Медиа, 2017. — 256 с.
4. Школьник В.М., Кальбус А.И., Бараненко А.Н., Погорелов А.В. Миастения: современные подходы к диагностике и лечению // Укр. неврол. журн. — 2014. — № 2. — С. 12—17.
5. Andersen J.B., Haldal A.T., Engeland A., Gilhus N.E. Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries // Acta Neurologica Scandinavica. Suppl. — 2014. — N 198. — P. 26—31.
6. Blum S., Lee D., Gillis D. et al. Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients // J Clin Neurosci. — 2015. — N 22(7). — P. 1164—1169.
7. Breiner A., Widdifield J., Katzberg H.D. et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada // Neuromuscular Disorders. — 2016. — 26(1). — P. 41—46.
8. Breiner A., Young J., Green D. et al. Canadian administrative health data can identify patients with myasthenia gravis // Neuroepidemiol. — 2015. — N 44. — P. 108—113.
9. Carr A.S., Cardwell C.R., McCarron P.O., McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis // BMC Neurology. — 2010. — N 10. — P. 46. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-46>.
10. Skeie G.O., Apostolskib S., Evoli A. et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders // Eur. J. Neur. — 2010. — Vol. 17. — P. 1—10. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x>.

А. И. КАЛЬБУС, В. М. ШКОЛЬНИК

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр

Клинические особенности течения миастении

Цель — изучить особенности развития миастении у больных в зависимости от возраста, пола, первых симптомов, срока установления диагноза.

Материалы и методы. Обследованы 182 больных миастенией (из них 147 (80,8%) с генерализованной формой заболевания, 35 (19,2%) с глазной) в период с 2014 до 2017 гг. Проводили клинико-неврологическое обследование, которое предусматривало сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, неврологическое обследование. Для оценки клинической формы миастении использовали классификацию MGFA.

Результаты. Среди больных преобладали женщины — 128 (70,3%). Медиана возраста больных с генерализованной формой миастении — 53,0 (37,0; 65,0) года, с глазной формой — 46,0 (23,0; 62,0) лет ($p=0,023$). У женщин выявлены два пика дебюта заболевания: 1-й (более высокий) — в возрастном диапазоне от 20 до 40 лет (39,9% обследованных), 2-й — в возрастном диапазоне от 50 до 70 лет (32,0%). У мужчин выявлен один пик появления первых симптомов в возрастном диапазоне от 50 до 70 лет (46,3%). В структуре первых симптомов первое место занимало двоение (36,3% (95,0% доверительный интервал (ДИ) 29,3—43,2)), второе — птоз (28,6% (95,0% ДИ 22,0—35,1)), третье — слабость и/или утомляемость в конечностях (21,4% (95,0% ДИ 15,5—27,4)), четвертое — гнусавость голоса (14,3% (95,0% ДИ 9,2—19,4)) и поперхивание (14,3% (95,0% ДИ 9,2—19,4)). Реже регистрировали нарушения жевания (1,6% (95,0% ДИ —0,2...3,5)).

Выводы. Миастения у женщин дебютирует в статистически значимо более молодом возрасте по сравнению с мужчинами. Глазная форма миастении более присуща лицам молодого возраста. Время от появления первых симптомов до установления диагноза при глазной форме статистически значимо меньше, чем при генерализованной. Выявлено два пика дебюта миастении: ранний (20—40 лет) — характерен для лиц женского пола и поздний (50—70 лет) — характерен для больных обоего пола. Чаще всего миастения дебютирует двоением, птозом, реже — нарушением жевания. У большинства больных миастения дебютировала моносимптомно (81,3% случаев), реже — бисимптомно (18,7%).

Ключевые слова: миастения, клиника, дебют, симптомы.

Clinical features of myasthenia's gravis course

Objective — to study the characteristics of the myasthenia gravis development in patients related to age, sex, first symptoms, the duration of diagnosis setting.

Methods and subjects. 182 patients with myasthenia gravis were examined from 2014 to 2017: 147 (80.8%) patients with a generalized form, 35 (19.2%) — with ocular form. Clinical and neurological examination was done, which included the collection of complaints, history of disease and life, neurological examination. To evaluate the clinical form of myasthenia gravis, the MGFA classification was used.

Results. Among patients, women prevailed — 128 (70.3%), compared with men — 54 (29.7%), the ratio of women to men — 2.37 : 1. The mean age of patients with the generalized form of myasthenia is 53.0 (37.0; 65.0) years, with ocular form — 46.0 (23.0; 62.0) years, $p=0.023$. Women have 2 peaks of the disease debut — the 1st — highest at the age range of 20 to 40 years (39.9% of the surveyed) and 2nd at the age of 50 to 70 years (32.0%). Men have one peak of the first symptoms at the age range of 50 to 70 years (46.3%).

In the structure of the first symptoms double vision prevailed with a frequency of 36.3% (95.0% CI 29.3—43.2), in the second place — ptosis (28.6% (95.0% CI 22.0—35.1)) followed by weakness and/or fatigue in the limbs (21.4% (95.0% CI 15.5—27.4)), nasal voiding (14.3% (95.0% CI 9.2—19.4)) and choke on food (14.3% (95.0% CI 9.2—19.4)). The most rarely reported debut symptoms were chewing disorders (1.6% (95.0% CI (-0.2—3.5))).

Conclusions. Myasthenia gravis in women debuts at a significantly younger age compared with men. The ocular form of myasthenia gravis is more typical for young people, and it takes shorter time period to diagnose it compared with generalized form. Two peaks of the myasthenia debut were discovered: early (20—40 years) — typical for females and late (50—70 years) — typical for patients of both sexes. Often, myasthenia gravis debuts with double vision, ptosis, and most rarely — with a violation of chewing. In the vast majority of patients myasthenia debuted mono symptoms (81.3% of cases), rarely — bisymptoms (18.7%).

Key words: myasthenia gravis, clinic, debut, symptoms.



Є. В. ЛЕКОМЦЕВА

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології
НАМН України», Харків

Вміст тау-протеїну в сироватці крові хворих з віддаленими наслідками легкої закритої черепно-мозкової травми

Мета — вивчити вміст τ -протеїну в сироватці крові хворих з віддаленими наслідками легкої закритої черепно-мозкової травми (ЗЧМТ).

Матеріали і методи. Обстежено 47 пацієнтів (14 (29,78 %) жінок та 33 (70,22 %) чоловіки віком від 22 до 53 років, середній вік — $(47,22 \pm 6,41)$ року) з віддаленими наслідками легкої ЗЧМТ. Вміст τ -протеїну в сироватці крові визначали імунофлуоресцентним методом з використанням первинних та вторинних моноклональних мишачих антитіл (Sigma) з наступним вимірюванням флуоресцентного свічення за допомогою імунофлуоресцентного мікроскопа Olympus BX41 (Японія). Отримані дані порівнювали з показниками групи здорового ($n = 30$, середній вік — $(27,50 \pm 8,33)$ року) та неврологічного (пацієнти з парціальною епілепсією, $n = 58$, середній вік — $(38,62 \pm 9,43)$ року) контролю.

Результати. Установлено, що перебіг віддалених наслідків у хворих, котрі зазнали забій головного мозку легкого ступеня тяжкості (38,29%), супроводжується зростанням ($p < 0,05$) у сироватці крові вмісту τ -протеїну ($(0,97 \pm 0,01)$ одиниць оптичної густини, в групі здорового контролю — $(0,061 \pm 0,020)$ одиниць оптичної густини, у групі неврологічного контролю — $(0,374 \pm 0,270)$ одиниць оптичної густини) — маркеру аксонального пошкодження, що має важливе клініко-патогенетичне і прогностичне значення у формуванні та перебігу віддалених наслідків ЗЧМТ та має бути враховане у подальшому лікуванні таких хворих. Клініко-неврологічне обстеження хворих з віддаленими наслідками ЗЧМТ виявило наявність розсіяної неврологічної симптоматики, що вказує на ураження мезенцефальних і стовбурових структур головного мозку.

Висновки. Формування та перебіг віддалених наслідків легкої ЗЧМТ супроводжуються аксональним пошкодженням головного мозку, що виявляється зростанням у сироватці крові рівня τ -протеїну.

Ключові слова: віддалені наслідки легкої закритої черепно-мозкової травми, забій головного мозку легкого ступеня тяжкості, τ -протеїн.

У сучасній клінічній практиці неврологів та нейрохірургів одним з найпоширеніших видів травматизму є черепно-мозкова травма. Незважаючи на велику кількість робіт вітчизняних та зарубіжних дослідників у цій галузі, багато питань діагностики і патогенезу мало вивчено [7, 16].

Одним з найважливіших завдань сучасної української неврології є підвищення якості надання медичної допомоги хворим з віддаленими наслідками закритої черепно-мозкової травми (ЗЧМТ) на рівні міжнародних стандартів. Соціальна зна-

чуність проблеми зростає у зв'язку зі збільшенням захворюваності серед осіб працездатного віку [1, 3].

Різні типи перебігу віддалених наслідків ЗЧМТ супроводжуються різноманітною неврологічною симптоматикою [5, 6, 8], яка часто не відповідає типу перебігу захворювання, тому визначення в сироватці крові вмісту біомаркерів ураження аксональних мембран дасть змогу вирішити питання адекватної та своєчасної діагностики різних типів перебігу ЗЧМТ, знизити частоту інвалідизації цієї категорії хворих та призначити якомога раніше патогенетично обгрунтоване лікування.

© Є. В. Лekomtseva, 2019

Тепловий білок, який є необхідним для формування мікротрубочок цитоскелета, нейронів та аксонів, має назву « τ -протеїн» [15]. Він регулює формування та стабілізацію мікротрубочок аксонів, слугує для проведення інформації. Унікальною є можливість τ -протеїну відновлювати мікротрубочкову агрегацію *in vitro* [9, 10, 13, 14].

Проблема діагностики ЗЧМТ з використанням автоантитіл та специфічних біомаркерів для мембран нейронів і аксонів активно розробляється дослідниками [4, 9, 11, 12]. Значну увагу приділяють визначенню у лікворі або сироватці крові рівня τ -протеїну.

Мета роботи — вивчити вміст τ -протеїну в сироватці крові хворих з віддаленими наслідками легкої закритої черепно-мозкової травм та його вплив на формування неврологічних виявів.

Матеріали і методи

Обстежено 47 хворих (14 (29,78%) жінок та 33 (70,22%) чоловіка віком від 22 до 53 років, середній вік — $(47,22 \pm 6,41)$ року) з віддаленими наслідками легкої ЗЧМТ, які проходили курс лікування в Інституті неврології, психіатрії та наркології НАМН України. Середній вік захворювання становив $(1,30 \pm 0,78)$ року. Хворих розподілили на дві клінічні групи залежно від типу ЗЧМТ. Першу клінічну групу було сформовано з 29 (61,71%) хворих із струсом головного мозку, другу — із 18 (38,29%) пацієнтів із забоем головного мозку легкого ступеня тяжкості. Систематизацію клінічних виявів захворювання здійснювали за класифікацією Яхна — Штульмана [2].

Групу неврологічного контролю було сформовано із 58 хворих на парціальну епілепсію у міжпападний період (середній вік — $(38,62 \pm 9,43)$ року), основну контрольну групу — із 30 здорових осіб (15 жінок та 15 чоловіків віком від 26 до 35 років, середній вік — $(27,50 \pm 8,33)$ року).

Вміст τ -протеїну вимірювали в сироватці крові імунофлуоресцентним методом з використанням первинних та вторинних моноклональних мишачих антитіл і порівнювали з показниками здорових осіб та групи неврологічного контролю. Імунофлуоресцентний метод дає змогу виявити субклітинний компонент — нейроантиген, має високу специфічність та чутливість, ґрунтується на конкурентному зв'язуванні моноклональних антитіл, які є специфічними до різних епітопів молекул τ -протеїну.

У пацієнта одержували кров і заморожували за температури -20 °С. Через відсутність стандартної калібрувальної кривої згідно з методикою Землана (Zemlan F. US Patent 6589746) до контрольної групи додавали групу неврологічного контролю [4].

Зразки та подвійні стандарти (контроль та неврологічний контроль) інкубували з першим моноклональним мишачим Anti- τ (Tau, clone 2) антитілом протягом 2 год у термостаті за температури $+37$ °С за наявності вторинного антитіла, міченого ізотопі-

анід флуоресцентом, специфічним до IgG. Після інкубації вміст відмивали тричі у буферному розчині з твином для вилучення незв'язувальних комплексів антитіл до τ -протеїну. Для визначення концентрації τ -протеїну використовували стандартні набори фірми Sigma (США). Вимірюванням флуоресцентного свічення проводили за допомогою імунофлуоресцентного мікроскопа Olympus BX41 (Японія). Було сформовано базу даних з показників здорових осіб (контрольна група), пацієнтів з віддаленими наслідками ЗЧМТ (основана група) та осіб з епілепсією (група клінічного порівняння).

Клініко-неврологічне обстеження хворих проводили за загальноприйнятою схемою обстеження. Воно передбачало збір та оцінку анамнезу і неврологічного статусу. Математичний аналіз отриманого цифрового матеріалу здійснювали за допомогою пакета для обробки статистичної інформації Statistica 6.5.

Результати та обговорення

Клініко-неврологічне обстеження хворих 1-ї групи виявило наявність розсіяної неврологічної симптоматики, що свідчить про ураження мезенцефальних та стовбурових структур головного мозку. З об'єктивних органічних неврологічних симптомів найчастіше траплялися порушення черепно-мозкової іннервації та рефлекторно-рухової сфери у вигляді горизонтального ністагму (23 (79,31%)), рефлекторна латералізація (20 (68,96%)), асиметрії обличчя (16 (55,17%)), порушення координаторної сфери (8 (27,58%)), появи патологічних ступнів рефлексів (7 (24,13%)), атаксії (6 (20,68%)), ротаторного ністагму (5 (17,24%)).

Вміст τ -протеїну в сироватці крові хворих цієї групи ($(0,328 \pm 0,210)$ одиниць оптичної густини (OD)) не відрізнявся від показників контрольної неврологічної групи ($(0,374 \pm 0,270)$ OD).

У хворих 2-ї групи клініко-неврологічне обстеження виявило наявність розсіяної неврологічної симптоматики. Найчастіше спостерігали горизонтальний ністагм (14 (77,7%)), порушення координаторної сфери (8 (44,4%)), атаксію (9 (50,0%)), рефлекторну латералізацію (11 (61,1%)), патологічні ступні рефлекси (6 (33,3%)).

Рівень τ -протеїну ($(0,97 \pm 0,01)$ OD) статистично значущо ($p < 0,05$) перевищував показник групи неврологічного контролю на 0,596 OD, на 0,909 OD — здорових осіб ($(0,061 \pm 0,02)$ OD) та на 0,642 OD — хворих 1-ї групи ($p > 0,05$) (рисунок).

Отримані результати свідчать про те, що перебіг віддалених наслідків легкої ЗЧМТ у хворих після забою головного мозку легкого ступеня тяжкості супроводжується незначним підвищенням рівня в сироватці крові τ -протеїну, маркера аксонального пошкодження, що має важливе клініко-патогенетичне та прогностичне значення і має бути враховане у лікуванні таких хворих. У комплексній патогенетичній терапії віддалених наслідків легкої

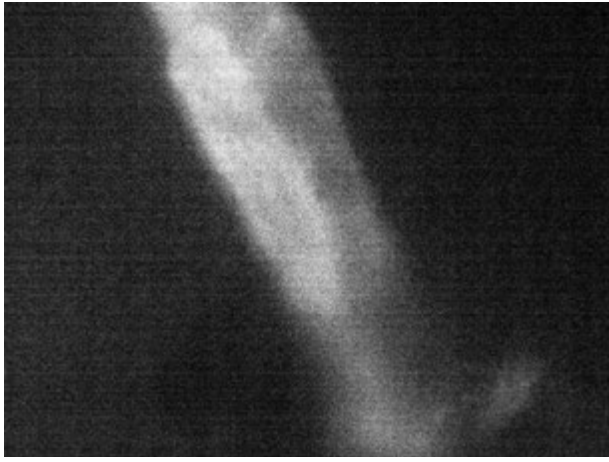


Рисунок. Електронна мікрофотографія хворого з віддаленими наслідками після забою головного мозку легкого ступеня тяжкості (34 роки) демонструє імунофлуоресцентне фарбування τ -протеїну в реакції з моноклональними антитілами. Як первинні антитіла для виявлення специфічної реакції використано мишачі моноклональні анти- τ -2-антитіла. Зелені розмиті флуоресцентні нитки τ (green fluorescent tau protein, GF τ), мічені антимишачими IgG (γ -chain specific) FITC кон'югованими (Fluorescein isothiocyanate) моноклональними антитілами

ЗЧМТ слід застосовувати консервативне лікування препаратами, які поліпшують метаболічний стан головного мозку. Аналіз ступеня відхилення від контрольних даних (t -критерій) рівнів виявив різницю між показниками: $t = 1,41$ і $t = 1,8$ ($p < 0,05$). У хворих 2-ї групи відзначено чітке підвищення

Конфлікту інтересів немає.

Література

- Беленичев И. Ф., Бухтиярова Н. В., Середа Д. А. Современные направления нейропротекции в терапии острого периода патологии головного мозга различного генеза // Міжнар. неврол. журн. — 2010. — № 2 (32). — С. 76—88.
- Болезни нервной системы: В 2 т / Под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульмана. — М.: Медицина, 2001. — 480 с.
- Волошин П. В., Міщенко Т. С., Лекомцева Є. В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні // Міжнар. неврол. журн. — 2006. — № 3 (7). — С. 9—14.
- Волошина Н. П., Егоркина О. В., Гапонов И. К. и др. Тепловой белок τ как маркер аксонального повреждения головного мозга // Укр. вісн. психоневрол. — 2009. — Т. 17, вип. 4 (61). — С. 4—5.
- Коростій В. І., Поліщук В. Т., Заворотний В. І. Психофармакотерапія в комплексному лікуванні та реабілітації посттравматичного стресового розладу // Міжнар. неврол. журн. — 2015. — № 6 (76). — С. 59—71.
- Неврология / Под ред. М. Самуэльса: Пер. с англ. — М.: Практика, 1997. — 638 с.
- Поліщук М. Є., Гончарук О. М. Закрита черепно-мозкова травма. Сучасний погляд на проблему // Міжнар. неврол. журн. — 2015. — № 6 (76). — С. 72—80.
- Саакян В. М., Патрикян Д. А., Фанарджян Р. В., Минасян А. А. Опыт применения актовегина в комплексном лечении ушибов головного мозга средней и тяжелой степени // Міжнар. неврол. журн. — 2010. — № 7 (37). — С. 85—87.
- Anderson J. M., Patani R., Reynolda R. et al. Abnormal tau phosphorylation in primary progressive multiple sclerosis // Acta Neuropathol. — 2010. — Vol. 119 (5). — P. 591—600.
- Bulut M., Koksai O., Dogan S. et al. Tau protein as a serum marker of brain damage in mild traumatic brain injury: Preliminary results // Advances in Therapy. — 2006. — N 23 (1). — P. 12—22.
- Cheung J. Y., Bonventre J. V., Malis C. D., Leaf A. Calcium and ischemic injury // N. Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 314. — P. 1670—1676.
- Davis J. M., Zimmerman R. A. Injury of the carotid and vertebral arteries // Neuroradiol. — 1983. — Vol. 25. — P. 55—69.
- Hein K., Kohler A., Diem R. et al. Biological markers for axonal degeneration in cerebrospinal fluid and blood of patients with the first event indicative for multiple sclerosis // Neuroscience Letters. — 2008. — Vol. 436, N 1. — P. 72—76.
- Jimenez-Jimenez F. J., Ayuso-Peralta L., Medina-Acebron S. et al. Tau protein concentrations in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis // Acta Neurol. Scand. — 2002. — Vol. 106, N 6. — P. 351—354.
- Ma M., Lindsell C. J., Rosenberry C. M. et al. Serum cleaved tau does not predict post concussion syndrome after mild traumatic brain injury // Am. J. Emerg. Med. — 2008. — Vol. 26 (7). — P. 763—768.
- Seizure L., Madziala M. Epidemiology of cranio-cerebral injuries in emergency medical services practice // Pol. Przegl. Chir. — 2011. — Vol. 83. — P. 646—651.

вмісту τ -протеїну в сироватці крові порівняно з показниками контрольних груп.

Проведене дослідження свідчить про те, що формування неврологічних розладів на тлі віддалених наслідків легкої ЗЧМТ після забою головного мозку навіть легкого ступеня тяжкості супроводжується певним аксональним дисбалансом, що може відігравати провідну роль у патогенезі захворювання, формуванні особливостей його клінічної картини та має важливе клініко-прогностичне значення у виникненні віддалених наслідків ЗЧМТ.

Продемонстровано ефективність діагностики віддалених наслідків легкої ЗЧМТ після забою головного мозку за вмістом у сироватці крові τ -протеїну за допомогою імунофлуоресцентного методу з використанням моноклональних первинних анти- τ -2 та вторинних FITC кон'югованих антитіл.

Висновки

Перебіг віддалених наслідків легкої закритої черепно-мозкової травми після забою головного мозку легкого ступеня тяжкості супроводжується аксональним пошкодженням головного мозку.

Виявлено підвищення вмісту τ -протеїну в хворих із забоем головного мозку легкого ступеня тяжкості ($p < 0,05$), що має важливе клініко-патогенетичне значення для формування віддалених наслідків травми.

Перспективним є подальше вивчення маркерів аксонального пошкодження та особливостей функціонального стану нейромедіаторних систем мозку, які беруть участь у метаболізмі нейроамінокислот, моделюванні функціональної активності та неспецифічної десинхронізації мозку.

Е. В. ЛЕКОМЦЕВА

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», Харьков

Содержание тау-протеина в сыворотке крови больных с отдаленными последствиями легкой закрытой черепно-мозговой травмы

Цель — изучить содержание τ -протеина в сыворотке крови больных с отдаленными последствиями легкой закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ).

Материалы и методы. Обследованы 47 пациентов (14 (29,78%) женщин и 33 (70,22%) мужчины в возрасте от 22 до 53 лет, средний возраст — $(47,22 \pm 6,41)$ года) с отдаленными последствиями легкой ЗЧМТ. Содержание τ -протеина в сыворотке крови измеряли иммунофлуоресцентным методом с использованием первичных и вторичных моноклональных мышиных антител (Sigma) с последующим измерением флуоресцентного свечения с помощью иммунофлуоресцентного микроскопа Olympus BX41 (Япония). Полученные данные сравнивали с показателями группы здорового ($n=30$, средний возраст — $(27,50 \pm 8,33)$ года) и группой неврологического (пациенты с парциальной эпилепсией, $n=58$, средний возраст — $(38,62 \pm 9,43)$ года) контроля.

Результаты. Установлено, что течение отдаленных последствий у больных, которые перенесли ушиб головного мозга легкой степени тяжести (38,29%), сопровождается повышением ($p < 0,05$) в сыворотке крови содержания τ -протеина ($(0,97 \pm 0,01)$ у. е. оптической плотности, в группе здорового контроля — $(0,061 \pm 0,020)$ у. е. оптической плотности, в группе неврологического контроля — $(0,374 \pm 0,270)$ у. е. оптической плотности) — маркера аксонального повреждения, что имеет важное клинико-патогенетическое и прогностическое значение в формировании и течении отдаленных последствий ЗЧМТ и следует учитывать в последующем лечении таких пациентов. Клинико-неврологическое обследование больных с отдаленными последствиями ЗЧМТ выявило наличие рассеянной неврологической симптоматики, что указывает на поражение мезенцефальных и стволовых структур головного мозга.

Выводы. Формирование и течение отдаленных последствий легкой ЗЧМТ сопровождается аксональным повреждением головного мозга, что проявляется повышением сывороточного уровня τ -протеина.

Ключевые слова: отдаленные последствия легкой закрытой черепно-мозговой травмы, ушиб головного мозга легкой степени тяжести, τ -протеин.

Ye. V. LEKOMTSEVA

SI «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Serum tau protein level in patients with long-term consequences of the mild brain traumatic injury

Objective — to study the content of tau protein in blood serum of the patients with long-term consequences of the mild brain traumatic injury.

Methods and subjects. We examined 47 patients aged 22—53 years with long-term consequences of the mild brain traumatic injury with the mean age 47.22 ± 6.41 years (14 women, 29.78% and 33 men, 70.22%). In this study the serum tau protein level was measured by immunofluorescent method using monoclonal primary and secondary mice antibodies (Sigma) with the consequent measurements of the fluorescent glow with immunofluorescence microscope «Olympus» BX41 (Japan). Data was compared to healthy controls ($n=30$, with mean age 27.5 ± 8.33 years) and neurological controls (patients with partial epilepsy, $n=58$ with mean age 38.62 ± 9.43 years).

Results. Received data showed us that the clinical course of long-term consequences of the mild brain traumatic injury in patients after mild brain contusion in their anamnesis (38.29%) was associated with the elevated tau protein serum level ($p < 0.05$) 0.97 ± 0.01 OD, healthy controls demonstrated 0.061 ± 0.02 and neurological controls 0.374 ± 0.27 as a marker of axonal impairment, that is important for clinic, prognosis and outcome in the formation of long-term consequences of brain trauma and these should be counted in the future patients treatment. Clinical and neurological examinations of the patients with long-term consequences of the mild brain traumatic injury have revealed the presence of multiple neurological manifestations which could indicate the damage of mesencephalic and brain stem structures.

Conclusions. The features of the clinical course and formation of long-term consequences of the mild brain traumatic injury is accompanied by axonal impairment of brain that is reflected in increased serum tau levels.

Key words: long-term consequences of the mild brain traumatic injury, mild brain contusion, tau protein.



М. В. КОВАЛЬ, В. А. ГРИБ

Івано-Франківський національний медичний
університет

Провокаційні проби в діагностиці синдрому грудного виходу

Мета — оцінити достовірність, доцільність та інформативність провокаційних проб у діагностиці синдрому грудного виходу (СГВ).

Матеріали і методи. Обстежено 82 хворих зі скаргами на біль у плечовому поясі та/або верхній кінцівці. Всім пацієнтам проведено комплекс обстежень, який передбачав рентгенографію та магнітно-резонансну томографію шийного відділу хребта, ультразвукову діагностику м'яких тканин шії, плечового поясу та судин верхньої кінцівки, стимуляційну електронейроміографію та голчасту електроміографію. За потреби проводили електрокардіограму, консультації травматолога та нейрохірурга. Для визначення залучення судинного чи нервового волокна виконували провокаційні проби.

Результати. Після ретельного збору анамнезу, клінічного огляду з урахуванням даних інструментальних методів обстеження СГВ було діагностовано у 23 пацієнтів. Чутливість проби Адсона при СГВ становила 43%, специфічність — 80%, чутливість EAST-тесту — 53%, специфічність — 75%. У пацієнтів із СГВ при проведенні EAST-тесту скарги зазвичай мали односторонній характер або симптоматика була вираженішою на певному боці. Крім того, у пацієнтів із СГВ затерпання в більшості випадків локалізувалося по ульнарному краю, тоді як у практично здорових осіб воно мало дифузний характер. У пацієнтів із СГВ відчуття затерпання виникало після першої хвилини.

Висновки. Результати тестів Adson і EAST для діагностики нейрогенного СГВ мають бути підтверджені інструментальними методами обстеження, що зумовлено низькою чутливістю і специфічністю провокаційних тестів. При проведенні EAST-тесту важливо враховувати час появи симптомів, особливо відчуття затерпання та болю у верхній кінцівці з типовою для СГВ локалізацією, що може бути маркером нейрогенного СГВ або змішаних форм СГВ за наявності ознак залучення судинного компонента, визначеного інструментальними методами обстеження та провокаційними пробами.

Ключові слова: синдром грудного виходу, інструментальні методи діагностики, провокаційні проби.

Захворювання, які клінічно виявляються болем у руці та симптомами ураження судинно-нервового пучка в проксимальному відділі верхньої кінцівки, часто трапляються в практиці лікаря, проте в низці випадків захворювання не завжди діагностують коректно. Синдром грудного виходу (СГВ) — одна із найбільш спірних нозологій у структурі болювого синдрому руки, котрий виникає внаслідок компресії судинно-нервового або нервового пучка кістковими та м'язовими структурами на таких рівнях [1, 10, 12]:

1) у міжрабінчастому трикутнику (скаленус-синдром);

2) у підключично-реберному проміжку (реберно-ключичний синдром);

3) під малим грудним м'язом (синдром малого грудного м'яза).

Це зумовлено існуванням подібних суб'єктивних та об'єктивних ознак низки захворювань з локалізацією на верхній кінцівці — від компресійних невропатій до патології плечового поясу та корінцевих синдромів шийного відділу хребта. Зазвичай пацієнти скаржаться на біль, який проєктується в дистальні ділянки верхньої кінцівки та посилюється при фізичному навантаженні, парестезії, зниження чутливості (зазвичай у IV—V пальцях), слабкість у верхній кінцівці, відчуття дискомфорту; рідше може спостерігатися атрофія певних м'язів та вазомоторні розлади.

© М. В. Коваль, В. А. Гриб, 2019

Незважаючи на актуальність проблеми, досі відсутня однозначна думка щодо алгоритму діагностики, необґрунтовано доцільність та роль інструментальних методів дослідження [6, 7, 10]. У літературі згадується низка методів досліджень, проте більшість авторів вважають, що немає методу точної діагностики СГВ [6, 10, 12]. Відкритим та дискусійним є питання щодо лікування (мануальна терапія, консервативне чи хірургічне лікування) [1, 2, 4, 12].

Визначають варіант СГВ відповідно до клінічної картини, а саме: скарг пацієнта, клініко-неврологічного огляду, результатів додаткових методів обстеження [1, 6, 7, 10, 13]. На думку більшості авторів, обстеження має бути комплексним та передбачати рентгенографію шийного відділу хребта і грудної клітки, магнітно-резонансну томографію шийного відділу хребта та плечових сплетінь, електрофізіологічне дослідження, дуплексне сканування судин верхніх кінцівок не лише для підтвердження діагнозу СГВ, а й для заперечення іншої патології [1, 6, 7, 10, 12, 13].

Розрізняють артеріальний, венозний, нейрогенний та змішаний варіанти СГВ. У разі останнього спостерігаються як ознаки компресії судин, так і неврологічна симптоматика. Окрім того, є поділ нейрогенного синдрому на істинний та сумнівний (disputed TOS) [1, 4, 9, 10, 12]. Діагностика нейрогенного синдрому грудної апертури є особливо складною через розгалуження та комбінацію волокон плечового сплетіння, чим пояснюється наявність сумнівного нейрогенного СГВ. Цей підтип може мати місце, коли жодний із інструментальних методів дослідження не підтвердив діагноз СГВ та заперечено клінічно схожі захворювання, проте наявні скарги є характерними для нейрогенного СГВ [4, 9, 10].

Окрім об'єктивного і стандартного неврологічного огляду з оцінкою чутливої та рухової сфери, доцільно проводити клінічні провокаційні проби. Позиційні проби ґрунтуються на зникненні або ослабленні пульсу на променевій артерії при певному положенні верхніх кінцівок і голови та допомагають попередньо запідозрити рівень компресії. EAST-тест використовують для діагностики нейрогенного СГВ [2, 4, 8, 12, 13]. Використовуються наступні провокаційні проби [7, 10, 12, 13]:

1. Проба Адсона — пацієнт глибоко вдихає, підборіддя підняте вгору, голова повернута до верхньої кінцівки, яку обстежують, що сприяє звуженню міждрабинчастого простору, а отже, зникненню/ослабленню пульсу на променевій артерії.

2. Проба Ідена — відведення плеча назад й опущення його донизу («військова осанка»). Пацієнт глибоко вдихає та затримує подих. Спостерігається зниження/ослаблення пульсу на променевій артерії внаслідок звуження реберно-ключичного простору.

3. Проба Райта — під час відведення руки пацієнта дещо вгору і дозаду зменшується простір позаду дзьобоподібного відростка та сухожилка ма-

лого грудного м'яза, що супроводжується зниженням/ослабленням пульсу на променевій артерії.

4. EAST-тест — хворий витягує руки в сторони у горизонтальному напрямку на рівні плечового поясу і, зігнувши їх у ліктьових суглобах під прямим кутом вертикально вгору, утримує у такому стані впродовж 1 хв, далі стискає та розтискає кулаки впродовж 3 хв. Позитивний тест характеризується появою болю та/або парестезій у верхній кінцівці.

Скаленус-синдром (синдром Наффцигера, синдром переднього драбинчастого м'яза) є одним з найчастіших варіантів збірного поняття СГВ.

Компресія судинно-нервового пучка на рівні міждрабинчастого трикутника може бути зумовлена вродженими або набутими аномаліями. До вроджених чинників належать аномальне прикріплення *m. scalenus*, додаткове «шийне» ребро та подовжений поперечний відросток CVII, до набутих — травми грудної клітки і шийної ділянки (фіброз, набряк драбинчастих м'язів), гіпертрофія або спазм зазначених м'язів при значних побутових чи професійних фізичних навантаженнях, неправильна осанка (провисання плечей чи надлишковий нахил голови допереду), патологія легень (пухлина Панкоста, емфізема легень) [7]. Гіпертрофовані або напружені драбинчасті м'язи та додаткові шийні ребра здебільшого вдається пропальпувати. Пальпація може провокувати або посилювати появу зазначених скарг. Крім того, може спостерігатися проектування болю в дистальні відділи руки, що є частою причиною встановлення таких хибних діагнозів, як остеохондроз шийного відділу хребта, плечо-лопатковий періартроз, стенокардія тощо.

Відсутність чітких критеріїв і неоднозначні дані в науковій літературі щодо чутливості та специфічності провокаційних проб для діагностики СГВ зумовили необхідність вдосконалення діагностики за даними провокаційних тестів.

Мета роботи — оцінити достовірність, доцільність та інформативність провокаційних проб у діагностиці синдрому грудного виходу.

Матеріали і методи

На базі науково-практичного центру нейрофізіологічного дослідження кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету обстежено 82 хворих зі скаргами на біль у плечовому поясі та/або верхній кінцівці. Середній вік пацієнтів становив $(34,64 \pm 3,71)$ року.

Усім пацієнтам було проведено комплекс обстежень:

1. Рентгенографію шийного відділу хребта для діагностики додаткового «шийного» ребра, подовженого поперечного відростка CVII. Аналіз рентгенограм органів грудної клітки для заперечення легеневої патології.

2. Магнітно-резонансну томографію шийного відділу хребта для заперечення вертеброгенної патології.

3. Ультразвукову діагностику (УЗД) м'яких тканин шиї та плечового поясу з оцінкою контурів м'язів, структурованості м'язової тканини, ехогенності, наявності травматичних пошкоджень, зон перебудови (фіброз, некроз, жирова перебудова). Показники інтактною кінцівки вважали нормою.

4. Стимуляційну та голчасту електронейроміографію з дослідженням швидкості проведення збудження руховими волокнами периферичних нервів верхніх кінцівок з реєстрацією викликаного моторної відповіді, методикою F-хвилі, голкову електронейроміографію з визначенням активності введення, спонтанної активності, параметрів потенціалів рухових одиниць. Для заперечення тунельних синдромів, полінейропатії, передньорогового ураження та гострих денерваційних процесів (потенціали фасцикуляцій, фібриляцій, гострих хвиль).

5. УЗД судин верхньої кінцівки з визначенням швидкості лінійного кровотоку при опущених кінцівках та при проведенні позиційних проб.

6. Консультація травматолога та нейрохірурга за показанням.

7. Усім хворим з локалізацією болю у лівій частині плечового поясу проводили електрокардіографію для заперечення серцевої патології.

Для визначення діагностичної цінності провокаційних проб розраховували їхню чутливість та специфічність за формулами:

$$\text{Чутливість} = a : (a + b) \cdot 100 \%,$$

$$\text{Специфічність} = d : (d + c) \cdot 100 \%,$$

де a — хворий правильно визнаний хворим за результатом тесту; b — хворий помилково визнаний здоровим за результатом тесту; c — здоровий помилково визнаний хворим; d — здоровий правильно визнаний здоровим.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням програми Statistica 6.0.

Результати та обговорення

Після ретельного збору анамнезу, неврологічного огляду та використання алгоритму діагностики було відібрано 23 (28,1%) пацієнти із компресією судинно-нервового пучка на рівні міждрабинчастого трикутника (основна група). У решти пацієнтів діагностовано такі захворювання: в 11 (23,2%) — радикулопатію внаслідок остеохондрозу шийного відділу хребта, у 3 (3,7%) — шийну мієлопатію, у 12 (14,6%) — тунельний синдром ліктьового нерва на рівні кубітального каналу, у 9 (11%) — карпальний тунельний синдром, у 4 (4,9%) — тунельний синдром ліктьового нерва на рівні каналу Гійона, у 7 (8,5%) — синдром «подвійного здавлення» (радикулопатія внаслідок остеохондрозу шийного відділу хребта та карпальний тунельний синдром), у 2 (2,4%) — синдром «подвійного здавлення» (радикулопатія внаслідок остеохондрозу шийного відділу хребта і тунельний синдром ліктьового нерва на рівні кубітального каналу), у 3 (3,7%) — цервікокраніалгію.

Для оцінки інформативності провокаційних проб у дослідження було залучено 20 практично здорових осіб без ознак СГВ (контрольна група). Їх середній вік — $(41,4 \pm 5,6)$ року.

У групі пацієнтів із СГВ переважали жінки — 14 (60,87%) осіб. Тривалість захворювання становила від 1 міс до 6 років. Усі пацієнти отримували консервативне лікування. У 16 (69,57%) з них ефект був короткотривалим, у 7 (30,43%) — відсутній, 4 (17,39%) в подальшому були прооперовані з приводу грижі диску шийного відділу хребта без позитивного ефекту. У 3 (13,04%) пацієнтів був вроджений характер патології: у 2 (8,70%) з них — додаткове «шийне» ребро, в 1 (4,35%) — подовжений поперечний відросток хребця CVII. У 4 (17,39%) пацієнтів був професійний спортивний анамнез, у 2 (8,70%) — професійний спортивний анамнез і травма плечової ділянки, у 6 (26,09%) — травма плечової та/або шийної ділянки, у 5 (21,74%) — тяжка фізична праця, у 3 (13,04%) причинно-наслідковий зв'язок не встановлено.

Основною скаргою у усіх пацієнтів був біль у ділянці плечового поясу та/або верхньої кінцівки (таблиця), який провокувався або посилювався фізичною активністю. Інтенсивність болю змінювалася залежно від положення верхньої кінцівки. Частою скаргою було затерпання кисті як постійного, так і минаючого характеру, здебільшого в зоні іннервації C8-Th1. Відчуття дискомфорту та слабкість у руці в більшості випадків з'являлося/посилювалося при певному положенні верхньої кінцівки.

Т а б л и ц я
Скарги при синдромі грудного виходу

Скарга	Кількість пацієнтів (n = 23)
Біль	
Плечовий пояс	18 (78,3%)
Шийно-потилична ділянка	4 (17,4%)
Міжлопаткова ділянка	3 (13,0%)
Передпліччя	7 (30,4%)
Кисть	12 (52,2%)
Ділянка серця	1 (4,3%)
Затерпання кисті	
Постійного характеру	3 (13,0%)
При фізичному навантаженні	14 (60,9%)
Відчуття дискомфорту в руці	11 (47,8%)
Слабкість у верхній кінцівці	9 (39,1%)
Поява слабкості при фізичному навантаженні	18 (78,3%)
Гіпотрофія гіпотенора та міжосних м'язів	3 (13,0%)

Домінуючою скаргою був біль з локалізацією в ділянці плечового поясу та кисті. R. J. Sanders та співавт. виявили, що у 88 % пацієнтів мав місце біль у ділянці трапецієподібного м'яза, плеча та верхньої кінцівки, у 98 % осіб із СГВ — парестезії [11]. За даними J. Laulan та співавт., болі відзначено у 87 % випадків, відчуття парестезій — у 66 % [5].

При неврологічному огляді зміни з боку рефлекторної сфери, а саме гіпореклексію на боці ураженої верхньої кінцівки, спостерігали лише у 2 (8,7 %) пацієнтів. Гіпестезію по ульнарному краю кисті діагностовано у 6 (26,1 %) осіб. Появу/посилення зазначених скарг при пальпації простору між драбинчастими м'язами зафіксовано у 16 (69,5 %) осіб, бралась до уваги симптоматика, яка виникала при пальпації та мала типову для СГВ локалізацію. Freischlag та Orion зазначили що больові відчуття при пальпації міждрабинчастого трикутника свідчать на користь достовірності діагнозу СГВ [3].

При використанні інструментальних методів діагностики виявлено зміни, які можуть свідчити про наявність СГВ: у 3 (13,0 %) пацієнтів зміни діагностовано рентгенологічно (у 2 — додаткове «шийне» ребро, в 1 — подовжений поперечний відросток хребця C7), у 6 (26,1 %) — під час УЗД м'яких тканин (ділянки фіброзу, фіброзно-жирової перебудови), у 4 (17,4 %) — під час УЗД судин верхніх кінцівок (зниження швидкості лінійного кровотоку при проведенні провокаційних проб), у 4 (17,4 %) виявлено електронейрофізіологічні зміни (зниження швидкості проведення моторними волокнами ліктьового нерва, сенсорними волокнами ліктьового та медіального шкірного нерва передпліччя), що відповідало ураженню нижнього ствола плечового сплетіння. Незважаючи на наявність клінічної картини СГВ, після проведення інструментальних обстежень у 6 (26,1 %) пацієнтів не виявлено відхилень від норми, що відповідало сумнівному нейрогенному СГВ.

У 12 (52,17 %) пацієнтів основної групи та 4 (20 %) осіб контрольної групи проба Адсона була позитивною ($p < 0,05$), EAST-тест відповідно у 17 (73,91 %) пацієнтів основної групи та 5 (25 %) осіб контрольної групи.

У нашому дослідженні використано пробу Адсона та EAST-тест, оскільки інші проби спричиняють компресію судинно-нервового пучка на рівні ре-

берно-ключичного проміжка, позаду дзьобоподібного відростка та сухожилка малого грудного м'яза. Чутливість проби Адсона при СГВ становила 43 %, специфічність — 80 %.

Цікаві результати отримав K. M. Nord зі співавт. у дослідженні, метою якого було виявити кількість хибно-позитивних провокаційних проб для діагностики СГВ у пацієнтів із карпальним тунельним синдромом та практично здорових осіб [8]. Дослідники встановили недостовірність класичних провокаційних проб та велику частоту хибно-позитивних результатів як у практично здорових добровольців, так і в пацієнтів із карпальним тунельним синдромом.

При проведенні EAST-тесту скарги на відчуття болю у верхній кінцівці мали 19 (82,6 %) пацієнтів із СГВ та 4 (20,0 %) практично здорові особи, відчуття слабкості — відповідно 7 (30,4 %) і 5 (25,0 %) осіб, затерпання — 11 (47,8 %) та 3 (15,0 %). Чутливість EAST-тесту становила 53 %, специфічність — 75 %.

У пацієнтів із СГВ при проведенні EAST-тесту скарги зазвичай мали однобічний характер або симптоматика була більш виражена на певному боці. Крім того, у пацієнтів із СГВ затерпання в більшості випадків (11 (64,7 %)) локалізувалося по ульнарному краю, тоді як у практично здорових осіб воно мало дифузний характер. У пацієнтів із СГВ відчуття затерпання виникало через ($79,3 \pm 9,7$) с від початку проведення EAST-тесту, у практично здорових осіб — через ($140,3 \pm 7,3$) с.

Висновки

Для діагностики нейрогенного СГВ, зокрема скаленус-синдрому, результати провокаційних проб слід підтверджувати інструментальними методами обстежень, оскільки чутливість та специфічність окремо взятих проб невисока. Найбільш інформативною та достовірною пробою для діагностики нейрогенного СГВ є EAST-тест.

При проведенні EAST-тесту важливо враховувати час появи симптомів, особливо відчуття затерпання та болю у верхній кінцівці з типовою для СГВ локалізацією, що може бути маркером нейрогенного СГВ або змішаних форм СГВ за наявності ознак залучення судинного компонента, визначеного інструментальними методами обстеження та провокаційними пробами.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — В. Г.; збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — М. К.

Література

1. Aljabri B., Al-Omran M. Surgical management of vascular thoracic outlet syndrome: a teaching hospital experience // *Annals of Vascular Diseases*. — 2013. — Vol. 6. — P. 74—79.
2. Brantigan C. O., Roos D. B. Diagnosing thoracic outlet syndrome // *Hand Clin.* — 2004. — Vol. 20. — P. 27—36.
3. Freischlag J., Orion K. Understanding thoracic outlet syndrome // *Scientifica*. — 2014. — doi: 10.1155/2014/248163
4. Kuhn J. E., Lebus V. G. F., Bible J. E. Thoracic outlet syndrome // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* — 2015. — Vol. 23. — P. 222—232.
5. Laulan J., Fouquet B., Rodaix C. et al. Thoracic outlet syndrome: definition, aetiological factors, diagnosis, management and occupational impact // *J. Occup. Rehabil.* — 2011. — Vol. 21 (3). — P. 366—373.
6. Moriarty J. M., Bandyk D. F., Broderick D. F. et al. ACR appropriateness criteria imaging in the diagnosis of thoracic outlet syndrome // *J. Am. Coll. Radiol.* — 2015. — Vol. 12. — P. 438—443.

7. Nichols A. W. Diagnosis and management of thoracic outlet syndrome // *Curr. Sports Med. Rep.* — 2009. — Vol. 8. — P. 240—249. doi: 10.1249/JSR.0b013e3181b8556d
8. Nord K. M., Kapoor P., Fisher J. et al. False positive rate of thoracic outlet syndrome diagnostic maneuvers // *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* — 2008. — Vol. 48 (2). — P. 67—74. PMID:18435210
9. Ozoa G., Alves D., Fish D. E. Thoracic outlet syndrome // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* — 2011. — Vol. 22. — P. 473—483.
10. Povlsen S., Povlsen B. Diagnosing thoracic outlet syndrome: current approaches and future directions // *Diagnostics.* — 2018. — Vol. 8 (1). — P. 21.
11. Sanders R. J., Hammond S. L., Rao N. M. Diagnosis of thoracic outlet syndrome // *J. Vasc. Surg.* — 2007. — Vol. 46 (3). — P. 601—604.
12. Tam D., Al-Omran M. Thoracic outlet syndrome // *Canadian Medical Association Journal.* — 2016. — Vol. 188 (16). — P. 1179.
13. Watson L. A., Pizzari T., Balster S. Thoracic outlet syndrome. Part 1: Clinical manifestations, differentiation and treatment pathways // *Manual Therapy.* — 2009. — Vol. 14. — P. 586—595.

М. В. КОВАЛЬ, В. А. ГРИБ

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

Провокационные пробы в диагностике синдрома грудного выхода

Цель — оценить достоверность, целесообразность и информативность провокационных проб в диагностике синдрома грудного выхода (СГВ).

Материалы и методы. Обследованы 82 больных с жалобами на боль в плечевом поясе и/или верхней конечности. Всем пациентам проведен комплекс обследований, который предусматривал рентгенографию и магнитно-резонансную томографию шейного отдела позвоночника, ультразвуковую диагностику мягких тканей шеи, плечевого пояса и сосудов верхней конечности, стимуляционную электронейромиографию и игольчатую электромиографию. При необходимости проводили электрокардиограмму, консультации травматолога и нейрохирурга. Для определения вовлечения сосудистого или нервного волокна выполняли провокационные пробы.

Результаты. После тщательного сбора анамнеза, клинического осмотра с учетом данных инструментальных методов обследования СГВ был диагностирован у 23 пациентов. Чувствительность пробы Адсона при СГВ составила 43 %, специфичность — 80 %, чувствительность EAST-теста — 53 %, специфичность — 75 %. У пациентов с СГВ при проведении EAST-теста жалобы обычно имели односторонний характер или симптоматика была более выражена на определенной стороне. Кроме того, у пациентов с СГВ онемение в большинстве случаев локализовалось по ульнарному краю, тогда как у практически здоровых лиц имело диффузный характер. У пациентов с СГВ ощущение онемения возникало после первой минуты.

Выводы. Результаты тестов Adson и EAST для диагностики нейрогенного СГВ должны быть подтверждены инструментальными методами обследования, что обусловлено низкой чувствительностью и специфичностью провокационных тестов. При проведении EAST-теста важно учитывать время появления симптомов, особенно ощущение онемения и боли в верхней конечности с типичной для СГВ локализацией, что может быть маркером нейрогенного СГВ или смешанных форм СГВ при наличии признаков вовлечения сосудистого компонента, определенного инструментальными методами обследования и провокационными пробами.

Ключевые слова: синдром грудного выхода, инструментальные методы диагностики, провокационные пробы.

M. V. KOVAL, V. A. GRYB

Ivano-Frankivsk National Medical University

Provocative tests in the diagnosis of thoracic outlet syndrome

Objective — to study the reliability, expediency and informational content of provocative tests in the diagnosis of thoracic outlet syndrome.

Methods and subjects. The study involved 82 patients with complaints of pain in the shoulder girdle and/or upper limb. All patients underwent a complex set of examinations, which consisted of radiography and magnetic resonance imaging of the cervical spine, ultrasound diagnostics of the neck soft tissues, shoulder girdle and upper extremity vessels, stimulating electroneuromyography and needle electromyography of upper extremity. In order to identify vessel or nervous fiber involvement we performed provocative tests.

Results. After the careful history taking, clinical examination, data of instrumental methods of examination, thoracic outlet syndrome was diagnosed in 23 patients. The sensitivity of the Adson test for TOS was identified in 43 % of patients, the specificity was in 80 %, the sensitivity of the EAST test was in 53 %, and the specificity was in 75 %. Patients with TOS during the EAST test had symptoms of one-sided type or symptoms were more expressed on a particular side. In addition, in patients with TOS, the numbness in most cases localized on the ulnar edge, whereas in practically healthy individuals it was diffuse. In patients with TOS, numbness was observed after the first minute.

Conclusions. The results of Adson and EAST test for the diagnosis of neurogenic TOS should be confirmed by instrumental methods of examination, due to the low sensitivity and specificity of individually applied provocative tests. During the EAST test it is important to pay attention to the time when symptoms occur and which symptoms are present, especially the feeling of numbness and pain with typical for TOS localization, which may be a marker for neurogenic TOS or mixed forms of TOS if signs of vascular component involvement is determined by instrumental examination methods and provocative tests.

Key words: thoracic outlet syndrome, instrumental examination methods, provocative tests.



О. Д. ШУЛЬГА

Волинська обласна клінічна лікарня, Луцьк

Структурні зміни головного мозку на етапі клінічно ізолюваного розсіяного склерозу

Мета — визначити обсяг атрофії головного мозку в пацієнтів із клінічно ізолюваним синдромом (КІС) порівняно зі здоровими особами.

Матеріали і методи. Обсерваційне поперечне контрольоване дослідження атрофічних змін головного мозку в пацієнтів з КІС розсіяного склерозу проведене вперше в Україні. Обстежено 30 осіб з КІС. Контрольну групу утворили 29 здорових осіб. Середній вік пацієнтів з КІС становив $(32,07 \pm 8,54)$ року, здорових осіб — $(36,70 \pm 2,39)$ року ($p = 0,02$). В обох групах переважали жінки — відповідно 27 (90%) і 18 (62%) ($p = 0,07$). У 18 (60%) пацієнтів виявлено мультифокальний КІС, у решти — монофокальний КІС. Кількість балів за функціональними шкалами EDSS була такою: очна — $(0,833 \pm 1,090)$ бала, пірамідна — $(1,33 \pm 0,96)$ бала, мозочкова — $(1,33 \pm 1,12)$ бала, тазові розлади — $(0,23 \pm 0,63)$ бала, церебральні порушення — $(0,17 \pm 0,38)$ бала. Загальний бал за шкалою EDSS на момент КІС — $(2,98 \pm 0,55)$ бала. Для оцінки атрофічних процесів у всіх пацієнтів та здорових осіб вимірювали 23 лінійних параметри та обчислювали 14 індексів для кожної магнітно-резонансної томограми.

Результати. Рання атрофія, виявлена в пацієнтів з КІС порівняно з контрольною групою, відбувається переважно в сірій речовині головного мозку. Статистично значущу ($p < 0,05$) різницю між групами встановлено за індексом серединних структур головного мозку, шириною третього та бічних шлуночків. Індеси мозолистого тіла, фронтальної атрофії, Еванса, Гукмана, бікаудатний і шлуночковий парієто-окципітальний є недостатньо чутливими для оцінки атрофічних змін головного мозку у хворих з КІС. Механізм нейродегенерації запускається при КІС на початку захворювання, ймовірно, раніше, ніж клінічний початок захворювання.

Висновки. Встановлено, що атрофічні процеси головного мозку відбуваються на етапі КІС. Індекс серединних структур головного мозку, ширина третього та бічних шлуночків є найчутливішими показниками для оцінки атрофії мозку на етапі КІС.

Ключові слова: клінічно ізолюваний синдром, розсіяний склероз, атрофія.

Клінічно ізолюваний синдром (КІС) — перша клінічна атака розсіяного склерозу (РС) [19, 21, 25]. На РС страждає близько 2,3 млн населення [22]. Діагноз РС мають понад 20 тис. дорослих українців, що зумовлює значні соціальні та економічні витрати [1, 3—5].

РС виявляється КІС у 85% випадків [19]. Одним з чинників прогнозу перебігу РС є атрофія білої і сірої речовини головного мозку (ГМ) [12]. Установлено, що серед здорових дорослих з віком частота атрофії мозку становить 0,1—0,5% на рік [9], тоді як у пацієнтів з РС — 0,5—1,35% на рік [9, 10].

Тривалі та динамічні спостереження атрофічних процесів ГМ при КІС і РС ускладнюються нетривалою експлуатацією магнітно-резонансного сканера, тому кількість наукових робіт, присвячених КІС, невелика, зокрема і в Україні. Єдине доступне вітчизняне проспективне дослідження КІС проведене за участю 130 пацієнтів [2], однак атрофічні зміни ГМ у ньому не вивчали.

Результати досліджень свідчать, що втрата аксонів відбувається на ранніх стадіях РС і не обмежується лише гострим епізодом демієлінізації. Нерідко запальний процес і втрата нейронів тривають після завершення гострого рецидиву [15]. Механізм виникнення атрофічних змін ГМ вивчено недостатньо [8] та може пояснюватися різними

© О. Д. Шульга, 2019

комбінаціями запальних, нейродегенеративних і, можливо, генетичних чинників.

Кількість досліджень, присвячених атрофії мозку при КІС, невелика. Так, проведено дослідження атрофічних змін таламусу, гіпокампа [14], однак отримані дані не підтверджено іншими дослідженнями [6, 7, 13, 27]. У частині досліджень не було контрольної групи.

Мета роботи — визначити обсяг атрофії головного мозку в пацієнтів із клінічно ізольованим синдромом порівняно зі здоровими особами.

Матеріали і методи

Таке дослідження проведено вперше в Україні. Дослідження є обсерваційним, поперечним, контрольованим за участю пацієнтів з КІС РС.

У дослідження залучали пацієнтів, які перебували на лікуванні в неврологічному відділенні Волинської обласної клінічної лікарні з діагнозом КІС РС у період з 01.03.2013 р. до 01.03.2018 р.

Критерії залучення в дослідження:

- 1) вік пацієнтів — 18—55 років;
- 2) діагноз КІС встановлено відповідно до критеріїв McDonald (2010) з поправкою Polman [24];
- 3) відсутність інших неврологічних та психічних захворювань або захворювань, котрі спричиняють вогнища в ГМ;
- 4) об'єктивне дослідження проведено до прийому курсу внутрішньовенно метилпреднізолону;
- 5) магнітно-резонансну томографію (МРТ) ГМ проведено після оцінки об'єктивного статусу пацієнта на одному і тому сканері в динаміці;
- 6) відсутність клаустрофобії;
- 7) маса тіла ≥ 40 кг;
- 8) відсутність алкогольної або наркотичної залежності;
- 9) мінімальна тривалість спостереження — 3 міс;
- 10) підписана добровільна інформована згода на участь у дослідженні.

Будь-який стан, який не відповідав критеріям залучення, вважали критерієм вилучення.

Відповідно до критеріїв залучення та вилучення з дослідження було проаналізовано показники 30 осіб.

Контрольну групу сформовано з 29 здорових осіб, які відповідали критеріям залучення в дослідження. Протокол МРТ для контрольної групи був ідентичним.

Для зменшення розбіжностей неврологічне обстеження проводив за шкалою Expanded Disability Status Scale (EDSS) [17] один сертифікований спеціаліст, МРТ здійснювали на одному і тому самому сканері, підрахунки виконував за єдиною методикою один спеціаліст.

Безпечність: проводились рутинні лабораторні дослідження (гематологічні, біохімічні), зокрема печінкові проби, визначення вмісту креатиніну і сечовини при кожному зверненні пацієнта до проведення МРТ ГМ.

МРТ ГМ проводили на сканері Toshiba Titan Octave (1,5 Тл) з використанням таких режимів: T1 (час повторення — 800 мс, час ехо — 12 мс, товщина зрізу — 5 мм), T2 (час повторення — 5992 мс, час ехо — 105 мс, товщина зрізу — 4 мм), FLAIR (час повторення — 9000 мс, час ехо — 90 мс, товщина зрізу — 3 мм) в аксіальній, сагітальній та коронарній проекції. Контрастування здійснювали гадолінієм (концентрація — 1 ммоль/мл) з розрахунку 0,1 мл/кг маси тіла. Для оцінки атрофічних процесів проводили вимірювання 23 лінійних параметрів та обчислювали 14 індексів для кожної томограми, а саме індекс мозолистого тіла, ширина бічних шлуночків (правого і лівого), ширина ІІІ шлуночка, індекс фронтальної атрофії, бікаудальний індекс, індекс серединних структур, індекс Еванса, індекс Гукмана, шлуночковий парієто-окципітальний індекс та шлуночковий темпоральний індекс [11, 16, 18, 20, 23]. Для лінійних вимірювань використовували програму RadiAnt DICOM Viewer, яка є у вільному доступі в мережі (<https://www.radiantviewer.com/>).

Статистичний аналіз здійснено за допомогою програми Microsoft Excel, SPSS for Windows. Використано стандартні описові методики. Для аналізу категоріальних даних застосовували χ^2 -тест. Статистично значущими вважали результати на рівні $p < 0,05$. Для оцінки величини та спрямованості кореляційної залежності використовували коефіцієнт непараметричної кореляції Спірмена.

Результати та обговорення

Дослідження проведено в три етапи (рисунок). На етапі спостереження оцінено дані 56 пацієнтів з діагнозом КІС. Відповідно до критеріїв залучення

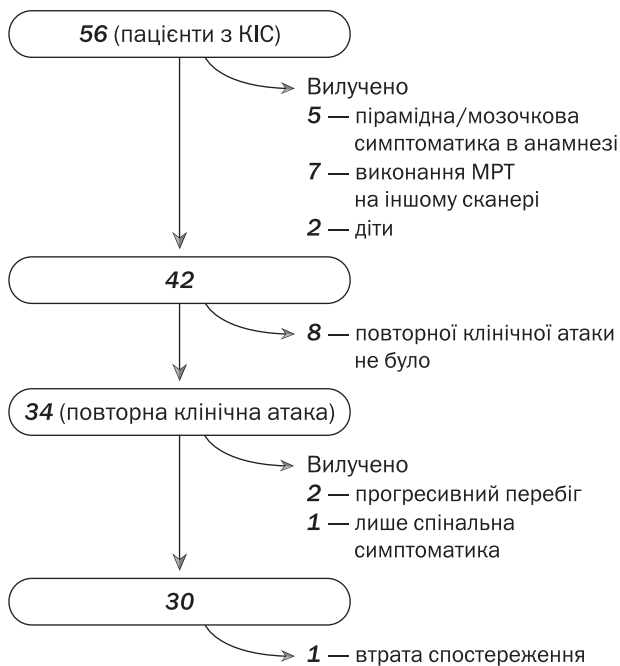


Рисунок. Етапи дослідження групи пацієнтів з клінічно ізольованим синдромом

Т а б л и ц я
Показники атрофії головного мозку

Показник	Основна група	Контрольна група
Індекс мозолистого тіла	0,43 ± 0,36	0,44 ± 0,09
Індекс фронтальної атрофії	0,30 ± 0,03	0,48 ± 0,16
Індекс серединних структур	0,17 ± 0,02	0,15 ± 0,09*
Ширина правого рогу бічного шлуночка	4,50 ± 4,14	3,02 ± 0,23*
Ширина лівого рогу бічного шлуночка	3,33 ± 2,90	2,18 ± 0,12*
Ширина III шлуночка	4,93 ± 1,78	3,49 ± 0,19**
Індекс Еванса	0,25 ± 0,03	0,25 ± 0,09
Індекс Гукмана	0,63 ± 0,91	0,47 ± 0,14
Бікаудатний індекс	0,11 ± 0,02	0,13 ± 0,01
Шлуночковий парієто-окципітальний (правий) індекс	0,29 ± 0,20	0,09 ± 0,09
Шлуночковий парієто-окципітальний (лівий) індекс	0,08 ± 0,02	0,09 ± 0,01
Шлуночковий темпоральний (правий) індекс	0,09 ± 0,02	0,07 ± 0,01**
Шлуночковий темпоральний (лівий) індекс	0,09 ± 0,02	0,07 ± 0,01

Різниця щодо основної групи статистично значуща: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

до етапу спостереження було вилучено 14 осіб (з них 2 віком до 18 років, 5 осіб з пірамідною та/або мозочковою симптоматикою в анамнезі без звернення до спеціаліста, а також 7 пацієнтів, яким МРТ проводили на іншому сканері). На етапі спостереження у 8 із 42 осіб РС не розвинувся. До аналізу було залучено дані 30 пацієнтів.

Таким чином, у дослідження було залучено 30 пацієнтів з КІС і 29 здорових осіб. Середній вік пацієнтів з КІС становив ($32,07 \pm 8,54$) року, здорових осіб — ($36,70 \pm 2,39$) року ($p = 0,02$). У групах переважали жінки — відповідно 27 (90%) та 18 (62%) ($p = 0,07$). У 18 (60%) пацієнтів спостерігався мультифокальний КІС, у 12 (40%) — монофокальний КІС.

Оцінка за функціональними шкалами EDSS: очна — ($0,83 \pm 1,09$) балу, пірамідна — ($1,33 \pm 0,96$) балу, мозочкова — ($1,33 \pm 1,12$) балу, тазові розлади — ($0,23 \pm 0,63$) балу, церебральні порушення — ($0,17 \pm 0,38$) балу. Загальний бал за шкалою EDSS на момент КІС становив у середньому ($2,98 \pm 0,55$) балу. МРТ головного мозку на етапі КІС у середньому проведено протягом 7 днів від появи симптоматики та до прийому курсу глюкокортикоїдів.

Індекси атрофії на етапі КІС та в осіб контрольної групи осіб наведено в таблиці.

Вперше проведене дослідження атрофії у пацієнтів з КІС в українській популяції. Рання атрофія, виявлена в пацієнтів з КІС порівняно з контрольною групою, відбувається переважно в сірій речо-

вині ГМ. Механізм нейродегенерації запускається при КІС на початку захворювання, ймовірно, раніше, ніж клінічний початок захворювання. Доцільним є проведення наукових досліджень щодо молекулярних механізмів нейродегенеративних змін на етапі КІС.

Одним з основних недоліків роботи є невелика кількість залучених пацієнтів, однак вибірка є достатньою для оцінки результатів. Незважаючи на те, що група контролю була старшою за віком, показники атрофії були вищими в осіб молодшого віку з КІС.

Результати метааналізу трьох рандомізованих досліджень з участю пацієнтів з КІС, які отримували тривалу (понад 2 роки) імуномодулювальну терапію, виявили сповільнення процесів атрофії ГМ [26].

З огляду на наявність атрофічних змін ГМ на етапі КІС, за даними нашого дослідження, слід розглянути питання щодо інформування пацієнтів з КІС про доцільність зниження ризику прогресування атрофії мозку на тлі імуномодулювальної терапії.

Результати нашого дослідження можна використовувати для планування та оптимізації медичної допомоги хворим з КІС та РС.

Висновки

Установлено, що атрофічні процеси головного мозку відбуваються на етапі клінічно ізольованого синдрому. Індекс серединних структур головного мозку, ширина третього та бічних шлуночків — найчутливіші для оцінки атрофії мозку на цьому етапі.

Конфлікту інтересів немає.

Дослідження не отримало жодної фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації. Дослідження схвалено комісією з питань етики при Волинській обласній клінічній лікарні.

Література

1. Волошина Н. П., Гапонов И. К. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике и прогнозе течения рассеянного склероза в зависимости от пола и возраста больных // Укр. вісн. психоневрол. — 2010. — Т. 18, вип. 3. — С. 19—23.
2. Кобись Т. О. Прогностичне значення клінічних та нейровізуалізаційних факторів ризику активності перебігу розсіяного склерозу // Міжнар. неврол. журн. — 2016. — № 3. — С. 46—51. — Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2016_3_6.
3. Міщенко Т. С., Шульга О. Д., Бобрик Н. В., Шульга Л. А. Розсіяний склероз: глобальні перспективи // Укр. мед. часопис. — 2014. — № 3. — С. 84—87.
4. Соколова Л. И., Сепиханова М. М. Сравнительный анализ когнитивных расстройств и МРТ-картины при рассеянном склерозе у пациентов разных возрастных групп // Укр. неврол. журн. — 2013. — № 2. — С. 45—49. — Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UNJ_2013_2_10.
5. Хижняк Ю. В., Мяловицька О. А. Когнітивні порушення у хворих з ініціальними і прогресуючими формами розсіяного склерозу // Укр. вісн. психоневрол. — 2016. — Т. 24, вип. 3. — С. 101—104.
6. Calabrese M., Rinaldi F., Mattisi I. et al. The predictive value of gray matter atrophy in clinically isolated syndromes // Neurology. — 2011. — Vol. 77 (3). — P. 257—263. PubMed PMID:21613600.
7. Ceccarelli A., Rocca M. A., Pagani E. et al. A voxelbased morphometry study of grey matter loss in MS patients with different clinical phenotypes // NeuroImage. — 2008. — Vol. 42 (1). — P. 315—322.
8. Ceccarelli A., Rocca M. A., Perego E. et al. Deep grey matter T2 hypo-intensity in patients with paediatric multiple sclerosis // Multiple sclerosis. — 2011. — Vol. 17 (6). — P. 702—707.
9. De Stefano N., Sprenger T., Freedman M. S. et al. Including threshold rates of brain volume loss in the definition of disease activity-free in multiple sclerosis using fingolimod phase 3 data // Proceedings of Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, Boston, MA, US 10—13 September 2014. — Moda access: <http://www.abstracts-tosubmit.com/msboston2014/eposter/main.php?do1/4YToyOntzOjU6Im1vZHVsljtzOjY6ImRldGFpbcCl7czo4OiJkb2N1bWVudCl7aTo3NzQ7fQ1/4/4&>.
10. De Stefano N., Stromillo M. L., Giorgio A. et al. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2016. — Vol. 87. — P. 93—99.
11. Figueira F., Santos V., Figueira G., Silva A. A practical method for long-term follow-up in multiple sclerosis // Arq. Neuropsiquiatr. — 2007. — Vol. 65 (4-A). — P. 931—935.
12. Giovannoni G. et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis // Multiple Sclerosis and Related Disorders. — 2016. — Vol. 9. — P. S5—S48. Doi: [org/10.1016/j.msard.2016.07.003](https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.07.003)
13. Hagemeyer J., Weinstock-Guttman B., Bergsland N. et al. The use of corpus callosum index in the measurement of brain atrophy in multiple sclerosis // Egypt. J. Neurol. Psychiatr. Neurosurg. — 2010. — Vol. 47 (4). — P. 633—637.
14. Henry R. G., Shieh M., Okuda D. T. et al. Regional grey matter atrophy in clinically isolated syndromes at presentation // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. — 2008. — Vol. 79. — P. 1236—1244.
15. Kennedy C. et al. Iron deposition on SWI-filtered phase in the sub-cortical deep gray matter of patients with clinically isolated syndrome may precede structure-specific atrophy // Am. J. Neuroradiol. — 2012 Sep. — Vol. 33 (8). — P. 1596—601.
16. Kizlaitienandedot R., Kaubrys G., Giedraitienandedot N., Ramanauskas N. Dementaviandccaron; ienandedot; J. Composite marker of cognitive dysfunction and brain atrophy is highly accurate in discriminating between relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. medical science monitor // International Medical Journal of Experimental and Clinical Research. — 2017. — Vol. 23. — P. 588—597. Doi: [10.12659/MSM.903234](https://doi.org/10.12659/MSM.903234).
17. Kurtzke J. F. Rating Neurologic Impairment in Multiple Sclerosis an Expanded Disability Status Scale (EDSS) // Neurology. — 1983. — Vol. 33. — P. 1444.
18. Menendez M., Arias-Carrión O. Indices of regional brain atrophy: Formulae and Nomenclature // Cureus. — 2015. — Vol. 7 (8). — P. e295. Doi: [10.7759/cureus.295](https://doi.org/10.7759/cureus.295).
19. Miller D. H., Chard D. T., Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes // Lancet Neurol. — 2012. — Vol. 11. — P. 157—169. [PubMed]
20. Missori P., Currà A. Progressive cognitive impairment evolving to dementia parallels parieto-occipital and temporal enlargement in idiopathic chronic hydrocephalus: A retrospective cohort study // Frontiers in Neurology. — 2015. — Vol. 6. — P. 15. Doi: [10.3389/fneur.2015.00015](https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00015).
21. Montalban X., Gold R., Thompson J. et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis // Eur. J. Neurol. — 2018. — 25. [10.1111/ene.13536](https://doi.org/10.1111/ene.13536).
22. Multiple Sclerosis International Federation, 2013. Atlas of MS Database Data Export: Number of People with MS, 2013. Multiple Sclerosis International Federation. Moda access: <http://www.atlasofms.org>.
23. Naud A., Schmitt E., Wirth M., Hascoet J.-M. Determinants of indices of cerebral volume in former very premature infants at term equivalent age // PLoS ONE. — 2017. — Vol. 12 (1). — P. e0170797. Doi: [10.1371/journal.pone.0170797](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170797).
24. Polman C. H., Reingold S. C., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria // Ann. Neurol. — 2011. — Vol. 69, N 2. — P. 292—302.
25. Tompson A. J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria // Lancet Neurology. — 2017. — P. 162—173.
26. Tsvigoulis G., Katsanos A. H., Grigoriadis N. et al. The effect of disease-modifying therapies on brain atrophy in patients with clinically isolated syndrome: a systematic review and meta-analysis // Ther. Adv. Neurol. Disord. — 2015. — Vol. 8 (5). — P. 193—202.
27. Zivadinov R., Havrdová E., Bergsland N. et al. Thalamic atrophy is associated with development of clinically definite multiple sclerosis // Radiology. — 2013. — Vol. 268 (3). — P. 831—841. PubMed PMID: 23613615.

О. Д. ШУЛЬГА

Волинская областная клиническая больница, Луцк

Структурные изменения головного мозга на этапе клинически изолированного рассеянного склероза

Цель — определить объем атрофии головного мозга у пациентов с клинически изолированным синдромом (КИС) по сравнению со здоровыми лицами.

Материалы и методы. Обсервационное поперечное контролируемое исследование атрофических изменений головного мозга у пациентов с КИС рассеянного склероза проведено впервые в Украине. Обследованы 30 пациентов с КИС. Контрольную группу образовали 29 здоровых лиц. Средний возраст пациентов с КИС составил ($32,07 \pm 8,54$) года, здоровых лиц — ($36,70 \pm 2,39$) года ($p=0,02$). В обеих группах преобладали женщины — соответственно 27 (90%) и 18 (62%) ($p=0,07$). У 18 (60%) пациентов выявлен мультифокальный КИС, у остальных — монофокальный КИС. Количество баллов по функциональным шкалам EDSS было таким: глазная — ($0,833 \pm 1,090$) балла, пирамидная — ($1,33 \pm 0,96$) балла, мозжечковая — ($1,33 \pm 1,12$) балла, тазовые расстройства — ($0,23 \pm 0,63$) балла, церебральные нарушения — ($0,17 \pm 0,38$) балла. Общий балл по шкале EDSS на

момент КИС — $(2,98 \pm 0,55)$ балла. Для оценки атрофических процессов у всех пациентов и здоровых лиц измеряли 23 линейных параметра и вычисляли 14 индексов для каждой магнитно-резонансной томограммы.

Результаты. Ранняя атрофия, выявленная у пациентов с КИС по сравнению с контрольной группой, происходит преимущественно в сером веществе головного мозга. Статистически значимая ($p < 0,05$) разница между группами установлена по индексу срединных структур головного мозга, ширине третьего и боковых желудочков. Индексы мозолистого тела, фронтальной атрофии, Эванса, Гукмана, бикаудатный и желудочковый парието-окципитальный недостаточно чувствительны для оценки атрофических изменений головного мозга у больных с КИС. Механизм нейродегенерации запускается при КИС в начале заболевания, вероятно, раньше клинического начала заболевания.

Выводы. Установлено, что атрофические процессы головного мозга происходят на этапе КИС. Индекс срединных структур головного мозга, ширина третьего и боковых желудочков являются наиболее чувствительными для оценки атрофии мозга на этапе КИС.

Ключевые слова: клинически изолированный синдром, рассеянный склероз, атрофия.

O. D. SHULGA

Volyn Regional Clinical Hospital, Lutsk

Structural changes in the brain at the stage of clinically isolated multiple sclerosis

Objective — to estimate the brain atrophy in patients with CIS compared to the control group of healthy individuals.

Methods and subjects. Observational, transverse, controlled study of atrophic changes in the brain in patients with clinically isolated syndrome of MS was conducted for the first time in Ukraine. 30 patients were included into the study. Control group comprised 29 patients, mean age of patients was 32.07 ± 8.54 healthy individuals — 36.70 ± 2.39 years ($p = 0.02$). Female patients prevailed in both groups — 27 (90%) and 18 (62%) ($p = 0.07$) respectively. 18 (60%) patients had multifocal CIS, the rest of patients had monofocal CIS. The EDSS functional scale points were distributed: ocular — 0.833 ± 1.090 points, pyramid — 1.33 ± 0.96 points, cerebellar — 1.33 ± 1.12 points, pelvic disorders — $(0, 23 \pm 0.63)$ points, cerebral disorders — 0.17 ± 0.38 points. Total sum was 2.98 ± 0.55 points at the moment of CIS. For evaluation of atrophic processes for each patient and healthy control, measurements of 23 linear parameters were performed and 14 indices for each magnetic resonance imaging were calculated.

Results. Early atrophy, found in patients with CIS compared to the control group, occurs predominantly in the gray matter of the brain. Statistically significant difference at the level $p < 0, 05$ was established for the following indicators: the index of median structures of the brain, the width of the third and lateral ventricles. The index of the corpus callosum, the index of frontal atrophy, Evans and Gukman indices, as well as the bicaudate index, the ventricular parieto-occipital index are not sufficiently sensitive in the evaluation of atrophic changes in the brain in patients with clinically isolated syndrome. The mechanism of neurodegeneration starts at the CIS in the initial moments of the disease, it is possible, prior to the clinical manifestation of the disease.

Conclusions. It is established that atrophic processes of the brain occur at the stage of the CIS. The indices of median structures of the brain, the width of the third and lateral ventricles are most sensitive to the evaluation of brain atrophy at the stage of the CIS.

Key words: clinically isolated syndrome, multiple sclerosis, atrophy.

Ю. В. ФЛОМІН¹, В. Г. ГУР'ЯНОВ², Л. І. СОКОЛОВА²¹ МЦ «Універсальна клініка „Оберіг“», Київ² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Чинники ризику неповного функціонального відновлення у пацієнтів після інсульту, які перебували на лікуванні в інтегрованому інсультному блоці

Мета — визначити чинники, які асоціюються з неповним функціональним відновленням (обмеженнями життєдіяльності) у пацієнтів після інсульту, які перебували на стаціонарному лікуванні в інтегрованому інсультному блоці (ІБ).

Матеріали і методи. В дослідження залучено пацієнтів з інсультом, які у 2010—2018 рр. були госпіталізовані до Інсультного центру, котрий працює за принципом ІБ. Усі пацієнти при госпіталізації були оглянуті неврологом. Обстеження і лікування проводили відповідно до рекомендацій клінічних настанов. Дані пацієнтів проспективно внесено у базу даних і ретроспективно проаналізовано з використанням однофакторного та багатофакторного аналізу. Функціональне відновлення оцінювали за допомогою модифікованої шкали Ренкіна (МШР).

Результати. Учасниками дослідження стали 764 пацієнти (з них 42% жінок) віком від 20 до 95 років (медіана — 66 років, міжквартильний інтервал (МКІ) — 57—75 років). У 80% пацієнтів діагностовано ішемічний інсульт, у решти — геморагічний. Загальна початкова оцінка за NIHSS становила від 0 до 39 балів (медіана — 10 балів, МКІ — 6—17 балів). Протягом першої доби від початку захворювання госпіталізовано 18% пацієнтів, на 2-гу—7-му добу — 19%, на 8-му—14-ту — 7%, на 15—30-ту — 15%, на 31-шу—60-ту — 10%, на 61-шу—180-ту — 13%, пізніше 180-ї доби — 18%. Згідно з результатами однофакторного аналізу, ризик неповного функціонального відновлення (оцінка за МШР ≥ 2 бали на момент виписки) асоціюється з багатьма чинниками: геморагічним інсультом (відношення шансів (ВШ) — 1,7), атеросклеротичним (ВШ — 3,6) та кардіоемболічним (ВШ — 3,1) підтипами ішемічного інсульту, віком пацієнта (ВШ — 1,02 на кожен додатковий рік), часом від початку захворювання до госпіталізації, початковими тяжкістю інсульту (ВШ — 1,3 на кожний додатковий бал за NIHSS), функціональними обмеженнями (ВШ — 0,96 при зменшенні оцінки за індексом Бартел на 1 бал) і ступенем неповносправності (ВШ — 3,5 на кожний додатковий бал за МШР при госпіталізації), а також підвищеними ШОЕ, рівнем С-реактивного білка та глікозильованого гемоглобіну. Під час багатофакторного аналізу виявлено три чинники, що мали найбільший незалежний вплив: початкова тяжкість інсульту (оцінка за шкалою NIHSS), ступінь неповносправності при госпіталізації (оцінка за МШР) і час від початку захворювання до госпіталізації. Площа під кривою операційних характеристик AUC — 0,92 (95% довірчий інтервал — 0,89—0,94), що є свідченням відмінної якості моделі прогнозування та сильного зв'язку між цим набором факторних ознак із ризиком неповного функціонального відновлення на момент виписування.

Висновки. За результатами однофакторного аналізу, ймовірність збереження обмежень життєдіяльності після лікування в ІБ асоціюється з багатьма початковими факторними ознаками, такими як вік пацієнта, час до госпіталізації, тип та підтип інсульту, загальна тяжкість і певні види неврологічного дефіциту, рівень неповносправності та певних лабораторних показників при госпіталізації. При багатофакторному аналізі виділено три головних чинники, які мають значущий незалежний зв'язок з ризиком неповного функціонального відновлення: початкова тяжкість інсульту, ступінь функціонального дефіциту при госпіталізації та час від початку захворювання до госпіталізації. Останній чинник підкреслює важливість більш ранньої госпіталізації в ІБ.

Ключові слова: інсульт, результат лікування, модифікована шкала Ренкіна, інтегрований інсультний блок, прогностичні моделі, предиктори.

© Ю. В. Фломін, В. Г. Гур'янов, Л. І. Соколова, 2019

Інсульт є другою за частотою причиною смерті та провідною причиною набутої інвалідності серед дорослих осіб у світі [9, 14, 15]. Протягом останніх десятиріч основний тягар інсульту перемістився у країни, котрі розвиваються, на які припадає 75 % випадків смерті від інсульту і понад 80 % від загальної кількості втрачених унаслідок інсульту років здорового життя (disability-adjusted life years) [10]. У країнах, які розвиваються (зокрема в Україні), інсульт є актуальною медико-соціальною проблемою, серйозним викликом для системи охорони здоров'я і загрозою для успішного економічного розвитку [18].

У більшості пацієнтів, які вижили після інсульту, спостерігається поступове відновлення. Так у період від 3 міс до 10 років після інсульту 40—60 % осіб досягають незалежності від сторонньої допомоги [8, 17]. Відновлення після інсульту є складним біологічним процесом, на швидкість і траєкторію якого впливає багато чинників [11]. Якісна медична допомога у лікарні сприяє зменшенню тяжкості наслідків інсульту (летальності, інвалідності, витрат), хоча оптимальна модель інсультної допомоги залишається предметом дискусій [27]. З огляду на широкий спектр неврологічних порушень та функціональних обмежень, які спостерігаються у пацієнтів після інсульту, для оцінки ступеня відновлення найчастіше використовують шкали повсякденної життєдіяльності, які мають тісніший зв'язок з рівнем незалежності, ніж окремі види неврологічного дефіциту [20]. Впродовж багатьох років як у терапевтичних дослідженнях, так і у клінічній практиці, успішно використовують інструменти, які дають цілісне уявлення про тяжкість інвалідності та потребу в сторонній допомозі у пацієнтів після інсульту, зокрема модифіковану шкалу Ренкіна (МШР). Традиційно ознакою відмінного результату лікування та повного функціонального відновлення вважають оцінку 0—1 бал за МШР [5, 16, 28]. Визнано, що лікування у Інсультному блоці (Stroke Unit) збільшує ймовірність того, що пацієнт виживе, повернеться додому і буде незалежним від сторонньої допомоги через 1 рік після інсульту [19, 26]. Крім того, згідно з даними метааналізу досліджень, проведених у багатьох країнах, перебування в Інтегрованому інсультному блоці (ІІБ) асоціюється зі зменшенням ризику смерті або залежності від сторонньої допомоги порівняно з іншими різновидами інсультних блоків [4]. На жаль, даних щодо ефективності лікування в інсультних блоках в цілому і зокрема в ІІБ в Україні дуже мало. Можна припустити, що переваги від лікування в ІІБ у міру збільшення часу до госпіталізації зменшуються, тому слід прагнути того, щоб більшість пацієнтів з інсультом потрапляли до ІІБ якомога раніше.

Мета роботи — визначити чинники, які асоціюються з неповним функціональним відновленням (обмеженнями життєдіяльності) у пацієнтів після інсульту, які перебували на стаціонарному лікуванні в Інтегрованому інсультному блоці.

Матеріали і методи

Популяція дослідження

Дослідження проведене в Інсультному центрі (ІЦ), розміщеному в багатопрофільній лікарні — Медичному центрі «Універсальна клініка „Оберіг“». Структура і процеси в ІЦ відповідають принципам ІІБ (мультидисциплінарна команда фахівців (лікарі-неврологи, медичні сестри зі спеціальною підготовкою з інсульту, фізичні терапевти, ерготерапевти і логопеди; медична допомога відповідно до локальних протоколів, розроблених на основі вітчизняних та провідних міжнародних клінічних настанов; визначення підтипу інсульту та ранній початок вторинної профілактики; достатній обсяг міждисциплінарної реабілітації та її початок не пізніше, ніж через 48 год після госпіталізації).

Учасниками дослідження були пацієнти з інсультом, послідовно госпіталізовані до ІЦ протягом 2010—2018 рр. Усім учасникам дослідження проведено опис неврологічного статусу при госпіталізації та обстеження, яке передбачало нейровізуалізацію (комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія), візуалізацію церебральних судин (комп'ютерна або магнітно-резонансна ангіографія), трансторакальну ехокардіографію, реєстрацію електрокардіограми, огляд кардіолога, консультації фахівців (нейрохірург, ендокринолог, уролог, терапевт, ортопед, психіатр тощо) і лабораторні аналізи.

Набір показників, які проаналізовано

Набір даних про кожного з пацієнтів зібрано проспективно і внесено лікуючими лікарями до бази даних, яка ведеться в ІЦ. У дослідженні в якості початкових показників (факторних ознак) використовували вік пацієнта на момент госпіталізації, стать, тип інсульту (ішемічний чи геморагічний), підтип ішемічних інсультів (кардіоемболічний, атеросклеротичний, лакунарний або інший), локалізацію ішемічного інсульту, початкову (при госпіталізації) загальну оцінку за інсультною шкалою Національних інститутів здоров'я США (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)), час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ, початкову оцінку за Міні-дослідженням психічного статусу (Mini-Mental State Examination (MMSE)), Монреальським оцінюванням когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment (MoCA)), МШР, індексом Бартел (ІБ), індексом мобільності рівермід (Rivermead Mobility Index (RMI)), тривалість лікування в ІЦ, оцінку сили м'язів кожної з кінцівок за NIHSS, наявність при госпіталізації порушення свідомості, правобічного геміпарезу, лівобічного геміпарезу, афазії, гомонімної геміанопсії, гемігіпестезії чи дисфагії, а також судинних чинників ризику (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, фібриляція передсердь, попередній інсульт, табакопаління, ожиріння (індекс маси тіла понад 30 кг/м²), зловживання алкоголем) та окремі результати лабораторних досліджень при госпіталізації (кількість лейкоцитів,

ШОЕ, рівень креатиніну, С-реактивного білка (С-РБ) та глікозильованого гемоглобіну). У кожного пацієнта, крім тих, хто помер, лікуючий лікар перед випискою з ІЦ проводив оцінку за МШР.

Статистичний аналіз

Для кількісної оцінки ступеня впливу факторних ознак на ризик неповного функціонального відновлення у пацієнтів після інсульту використано метод побудови та аналізу логістичних моделей регресії. Прогностичну якість моделей оцінювали за показниками чутливості (частка вірно прогнозованих «випадків») та специфічності (частка вірно прогнозованих «не випадків») [22]. Для цих величин розраховували 95% довірчий інтервал (ДІ). Адекватність моделей оцінювали методом побудови та аналізу кривих операційних характеристик (ROC (Receiver Operating Characteristic curve analysis)), при цьому розраховували площу під ROC-кривою (AUC (Area under the ROC curve)) та її 95% ДІ. Модель вважали адекватною при статистично значущій відмінності величини AUC від 0,5 [1]. Вплив факторних ознак оцінювали за величиною відношення шансів (ВШ), для яких розраховано 95% ДІ [22].

Для відбору мінімального набору факторних ознак, пов'язаних з ризиком випадку при побудові багатофакторних моделей прогнозування, використано метод покрокового відкидання/додавання ознак (Stepwise). Оптимальний поріг прийняття рішення для моделі визначали шляхом максимізації її чутливості та специфічності за індексом Youden [1]. Критичний рівень значущості для всіх тестів прийнято $p = 0,05$.

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили з використанням пакета MedCalc v. 18.11.3 (MedCalc Software Inc, Broekstraat, Belgium, 1993—2018).

Результати та обговорення

У дослідження було залучено 764 пацієнтів (41,7% жінок та 58,3% чоловіків), у яких визначе-

но початковий та кінцевий функціональний стан за МШР. Вік пацієнтів становив від 20,4 до 95,7 років (медіана — 66,2 року, міжквартильний інтервал (МКІ) — 57,5—74,8 року). У 80,5% пацієнтів діагностовано ішемічний інсульт, у решти — геморагічний. Загальна початкова оцінка за NIHSS становила від 0 до 39 балів (медіана — 10 балів, МКІ — 6—17 балів). Протягом першої доби від початку захворювання госпіталізовано 18% пацієнтів, на 2-гу—7-му добу — 19%, на 8-му—14-ту — 7%, на 15—30-ту — 15%, на 31-шу—60-ту — 10%, на 61-шу—180-ту — 13%, пізніше 180-ї доби — 18%.

Однофакторні моделі

При аналізі ризику недосягнення повного відновлення як кінцевої ознаки розглядали оцінку за МШР після проведення лікування: при значенні МШР = 0 або МШР = 1 перед виписуванням повне відновлення вважали таким, яке було досягнуто (результуюча змінна моделі $Y = 0$); при значенні індексу МШР і 2 повне відновлення пацієнта вважали таким, котре не було досягнуто (результуюча змінна моделі $Y = 1$).

На першому етапі аналізу було побудовано моделі логістичної регресії прогнозування ризику неповного функціонального відновлення за кожною із факторних ознак.

Результати однофакторного аналізу (табл. 1) свідчать, що ризик неповного функціонального відновлення збільшується при геморагічному інсульті (ВШ — 1,7) порівняно з ішемічним, при атеротромботичному (ВШ — 3,6) та кардіоемболічному (ВШ — 3,1) підтипах ішемічних інсультів порівняно з лакунарним, при старшому віці пацієнта на момент лікування у ІЦ (ВШ — 1,02 на кожен додатковий рік), більшій тривалості періоду від початку захворювання до початку лікування в ІЦ, починаючи з 15-го дня (ВШ — від 2,6 до 5,6), вищій початковій оцінці за NIHSS (ВШ — 1,3 на кожний бал) і МШР (ВШ — 3,5 на кожний бал) та нижчій початковій оцінці за MMSE (ВШ — 0,91 при зменшенні на 1 бал), MoCA

Т а б л и ц я 1

Результати однофакторного аналізу зв'язку між факторними ознаками та ризиком неповного функціонального відновлення на момент виписки (МШР \geq 2 бали)

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі ($b \pm m$)	p	ВШ (95% ДІ)	
Тип інсульту	Ішемічний	Референтний		
	Геморагічний	$0,56 \pm 0,29$	0,05	1,7 (1,0—3,1)
Підтип інсульту	Лакунарний	Референтний		
	Атеросклеротичний	$1,29 \pm 0,39$	0,001	3,6 (1,7—7,8)
	Кардіоемболічний	$1,15 \pm 0,38$	0,003	3,1 (1,5—6,7)
Стать	Чоловіча	Референтний		
	Жіноча	$-0,24 \pm 0,19$	0,19	—

Таблиця 1. Продовження

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі (b ± m)	p	ВШ (95 % ДІ)	
Вік	0,018 ± 0,007	0,02	1,02 (1,00—1,03)	
Початкова загальна оцінка за NIHSS	0,28 ± 0,03	< 0,001	1,3 (1,2—1,4)	
Час від початку захворювання до госпіталізація в ІЦ ¹	До 24 год	Референтний		
	1—7 діб	0,15 ± 0,27	0,59	–
	8—14 діб	0,68 ± 0,40	0,09	–
	15—30 діб	1,17 ± 0,35	0,001	3,2 (1,6—6,4)
	31—60 діб	1,32 ± 0,42	0,002	3,7 (1,6—8,5)
	61—180 діб	1,72 ± 0,44	< 0,001	5,6 (2,4—13,2)
	> 180 діб	0,96 ± 0,32	0,002	2,6 (1,4—4,8)
Початкова оцінка за MMSE	–0,095 ± 0,016	< 0,001	0,91 (0,88—0,94)	
Початкова оцінка за MoCA	–0,11 ± 0,02	< 0,001	0,89 (0,86—0,92)	
Початкова оцінка за МШР	1,25 ± 0,10	< 0,001	3,5 (2,9—4,2)	
Початкова оцінка за ІБ	–0,039 ± 0,004	< 0,001	0,96 (0,95—0,96)	
Тривалість лікування в ІЦ	0,051 ± 0,007	< 0,001	1,05 (1,04—1,07)	
Наявність геміпарезу праворуч	0,93 ± 0,23	< 0,001	2,5 (1,6—4,0)	
Наявність геміпарезу ліворуч	0,67 ± 0,21	0,001	2,0 (1,3—2,9)	
Наявність афазії	0,45 ± 0,21	0,03	1,6 (1,0—2,4)	
Наявність геміанопсії	1,44 ± 0,30	< 0,001	4,2 (2,3—7,7)	
Наявність гемігіпестезії	1,04 ± 0,23	< 0,001	2,8 (1,8—4,4)	
Наявність дисфагії	2,58 ± 0,59	< 0,001	13,2 (4,1—42,1)	
Наявність порушення свідомості	1,96 ± 0,47	< 0,001	7,1 (2,8—18,0)	
NIHSS права рука ²	0,67 ± 0,11	< 0,001	2,0 (1,6—2,4)	
NIHSS ліва рука ²	0,65 ± 0,11	< 0,001	1,9 (1,6—2,3)	
NIHSS права нога ²	0,84 ± 0,12	< 0,001	2,3 (1,8—2,9)	
NIHSS ліва нога ²	0,76 ± 0,11	< 0,001	2,1 (1,7—2,7)	
Вихідна оцінка за RMI	–0,23 ± 0,02	< 0,001	0,79 (0,76—0,83)	
Шемічний інсульт у басейні лівої ВСА	0,15 ± 0,21	0,48	–	
Шемічний інсульт у басейні правої ВСА	0,38 ± 0,21	0,07	1,46 (0,97—2,20)	
Артеріальна гіпертензія	0,05 ± 0,25	0,86	–	
Цукровий діабет	0,58 ± 0,23	0,01	1,8 (1,1—2,8)	
Фібриляція передсердь	0,41 ± 0,21	0,05	1,5 (1,0—2,3)	
Інсульт в анамнезі	0,35 ± 0,24	0,14	–	
Тютюнокуріння	–0,47 ± 0,28	0,09	–	
Зловживання алкоголем	–0,01 ± 0,28	0,98	–	
Ожиріння	–0,01 ± 0,21	0,96	–	
Початкова кількість лейкоцитів	0,032 ± 0,027	0,23	–	
Початкова ШОЕ	0,020 ± 0,005	< 0,001	1,02 (1,01—1,03)	
Початковий рівень креатиніну	–0,001 ± 0,003	0,60	–	
Початковий рівень С-РБ	0,030 ± 0,009	0,001	1,03 (1,01—1,05)	
Початковий рівень Нb _{A1c}	0,28 ± 0,10	0,005	1,3 (1,1—1,6)	

¹ Усі часові інтервали від моменту захворювання до госпіталізації в ІЦ порівнювали за госпіталізацією протягом перших 24 год.

² Оцінка у відповідному розділі NIHSS.

ВСА — внутрішня сонна артерія.

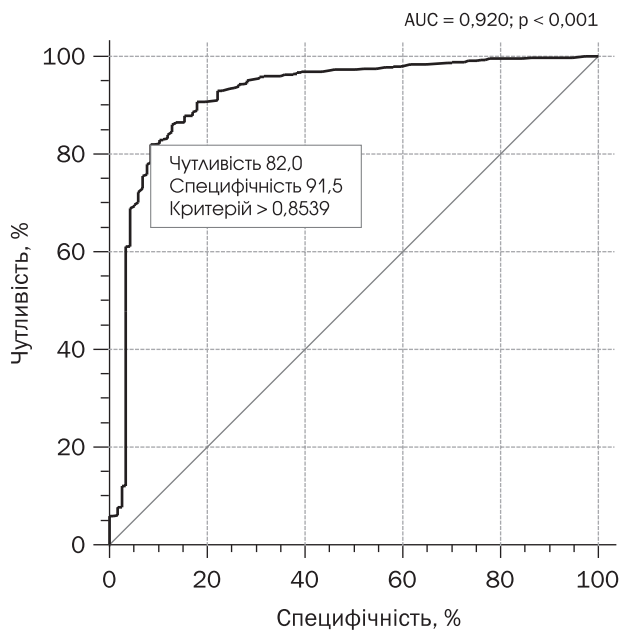


Рисунок. ROC-крива трифакторної логістичної моделі прогнозування ризику неповного функціонального відновлення на момент виписки з інсультного центру (оцінка за МШР ≥ 2 бали)

(ВШ — 0,91 при зменшенні на 1 бал), RMI (ВШ — 0,79 при зменшенні на 1 бал) та ІБ (ВШ — 0,96 при зменшенні на 1 бал). Крім того, неповне функціональне відновлення після інсульту асоціюється з тяжкістю порушення свідомості (ВШ — 7,1 на кожний 1 бал, нарахований у розділі 1а NIHSS), наявністю геміпарезу та його тяжкістю, наявністю гемігіпестезії, геміанопсії, афазії чи дисфагії (див. табл. 1). Цей ризик збільшується за наявності в анамнезі цукрового діабету (ВШ — 1,8), при підвищенні ШОЕ (ВШ — 1,02 на кожний 1 мм/год), рівня С-РБ (ВШ — 1,03 на кожний 1 мг/л) та глікозильованого гемоглобіну (ВШ — 1,3 на кожний 1 %).

Таблиця 2

Характеристики трифакторної моделі прогнозування ризику неповного функціонального відновлення на момент виписки з інсультного центру (оцінка за МШР ≥ 2 бали)

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі (b \pm m)	p	ВШ (95 % ДІ)	
Початкова загальна оцінка за NIHSS	0,28 \pm 0,03	< 0,001	1,3 (1,2—1,4)	
Час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ ¹	До 24 год	Референтний		
	1—7 діб	0,83 \pm 0,43	0,05	2,3 (1,0—5,3)
	8—14 діб	1,13 \pm 0,62	0,07	3,1 (0,9—10,4)
	15—30 діб	1,27 \pm 0,56	0,02	3,6 (1,2—10,6)
	31—60 діб	1,21 \pm 0,59	0,04	3,4 (1,1—10,8)
	61—180 діб	2,49 \pm 0,61	< 0,001	12,1 (3,7—39,8)
> 180 діб	2,29 \pm 0,49	< 0,001	9,8 (3,8—25,5)	
Початкова оцінка за MMSE	-0,095 \pm 0,016	< 0,001	0,91 (0,88—0,94)	

¹ Усі часові інтервали від моменту захворювання до госпіталізації в ІЦ порівнювали за госпіталізацією протягом перших 24 год.

Багатофакторна модель

Для виявлення мінімального набору факторних ознак, які мають найсильніший зв'язок із ризиком неповного функціонального відновлення у пацієнтів після інсульту використано метод Stepwise (поріг відкидання факторної ознаки $p > 0,1$, поріг додання — $p < 0,05$).

У результаті відбору були обрані три головні факторні ознаки: загальна оцінка за NIHSS при госпіталізації, час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ та початкова оцінка за МШР. Логістична модель регресії, побудована на цих значущих факторних ознаках, адекватна ($\chi^2 = 270,3$ при 8 ступенях свободи, $p < 0,001$). На рисунку наведено криву операційних характеристик багатофакторної моделі.

Площа під кривою операційних характеристик AUC — 0,92 (95 % ДІ 0,89—0,94), що є свідченням відмінної якості моделі прогнозування та сильного зв'язку цього набору факторних ознак із ризиком неповного функціонального відновлення на момент виписки з ІЦ (оцінка за МШР ≥ 2 бали). При виборі оптимального порогу ($Y_{crit} = 0,854$) чутливість моделі становила 82,0 % (95 % ДІ 78,1—85,4 %), специфічність моделі — 91,5 % (95 % ДІ 84,8—95,8 %).

Результати багатофакторного аналізу (табл. 2) свідчать про незалежний прямий зв'язок між ризиком неповного функціонального відновлення пацієнтів після інсульту та збільшенням оцінки за шкалою NIHSS при госпіталізації (в середньому ВШ = 1,1 на кожен 1 бал загальної оцінки за NIHSS, при стандартизації за часом до госпіталізації в ІЦ та початковою оцінкою за МШР). Також виявлено прямо пропорційний зв'язок ризику неповного функціонального відновлення із часом від початку захворювання до початку лікування в ІЦ. Так, порівняно з госпіталізацією протягом першої доби при госпіталізації в період з 2-ї до 7-ї доби

цей ризик зростає (ВШ = 2,3 при стандартизації за початковою оцінкою за шкалою NIHSS та МШР при госпіталізації). У разі госпіталізації в період з 8-ї до 60-ї доби шанси повного ще зменшуються (ВШ = 3,1—3,4 для неповного функціонального відновлення при стандартизації за початковою оцінкою за NIHSS та МШР при госпіталізації). У разі ще пізнішого початку лікування в ІЦ ризик неповного функціонального відновлення за шкалою МШР зростає ще більше (ВШ = 9,8—12,1 при стандартизації за початковою оцінкою за NIHSS та МШР при госпіталізації). Також виявлено незалежний прямо пропорційний зв'язок ($p < 0,001$) між ризиком неповного функціонального відновлення та збільшенням початкової оцінки за шкалою МШР на момент початку лікування (в середньому ВШ = 3,3 на кожен бал зростання початкової оцінки шкали при стандартизації за часом до госпіталізації в ІЦ та початковою оцінкою за NIHSS).

Таким чином, у нашому дослідженні на основі бази даних великої вибірки пацієнтів з інсультом, які перебували на стаціонарному лікуванні в ІБ, виявлено, що при однофакторному аналізі ризик неповного функціонального відновлення зі збереженням певних обмежень повсякденної життєдіяльності (МШР ≥ 2 бали на момент виписки) має статистично значущий зв'язок з багатьма чинниками: типом інсульту, підтипом ішемічного інсульту, віком пацієнта, часом від початку захворювання до госпіталізації до ІЦ, початковою тяжкістю неврологічного дефіциту (NIHSS), рухових (RMI) та когнітивних (MMSE, MoCA) порушень і функціональних обмежень (ІБ, МШР) при госпіталізації, а також з деякими лабораторними показниками (ШОЕ, рівень С-РБ та HbA1c). Негативний вплив на ймовірність повного функціонального відновлення мали також певні види неврологічного дефіциту, зокрема порушення свідомості, наявність геміпарезу, гемігіпестезії, геміанопсії, дисфагії та афазії. Тяжкість усіх зазначених неврологічних порушень була прямо пропорційно пов'язана з ризиком неповного функціонального відновлення у пацієнтів після інсульту. Інші дослідники також виявили тісний зв'язок між результатом лікування та тяжкістю початкових рухових порушень у пацієнта [23]. Багато авторів дійшли висновку, що вік є надійним предиктором результатів лікування інсульту [13, 21, 26]. Однак результати деяких досліджень не підтвердили істотного впливу віку на прогноз пацієнта [6]. Продемонстровано, що у жінок менше шансів досягти повного функціонального відновлення після інсульту, ніж у чоловіків [7, 12]. На відміну від цих авторів ми не виявили істотних відмінностей у прогнозі функціонального відновлення після інсульту, пов'язаних зі статтю пацієнтів.

Багатофакторний аналіз дав змогу виявити три ознаки, які мали значущий незалежний вплив на

ймовірність повного функціонального відновлення після інсульту: початкова тяжкість неврологічного дефіциту (оцінка за шкалою NIHSS при госпіталізації), час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ і початковий ступінь неповносправності пацієнта (оцінка за МШР при госпіталізації). Обернено пропорційний зв'язок між тяжкістю неврологічного дефіциту на початку захворювання та ймовірністю повного функціонального відновлення після інсульту виявлено багатьма дослідниками [2, 3, 11, 14, 25, 30]. Однак причини тісного зв'язку між ризиком неповного відновлення та часом до початку лікування у нашому ІБ потребують додаткового вивчення. Значення початкової оцінки за МШР, ймовірно, сильно залежить від часу, котрий минув від початку захворювання. Якщо йдеться про пацієнта у ранній період інсульту, то ця оцінка навряд чи адекватно відображуватиме функціональний стан, оскільки повноцінну перевірку життєдіяльності пацієнта на цьому етапі зазвичай не проводять. Після стабілізації стану пацієнта початкова оцінка за МШР навпаки дає гарне уявлення про його життєдіяльність. Відповідно, за винятком раннього періоду інсульту, в разі тяжкої неповносправності при госпіталізації досягнення повного функціонального відновлення під час лікування в ІБ з використанням інтенсивної міждисциплінарної нейрореабілітації є малоімовірним, адже зміна оцінки за МШР рідко становить понад 1—2 бали.

Перевагами цього дослідження є використання сучасних методів аналізу даних великої вибірки пацієнтів з інсультом, які перебували на стаціонарному лікуванні в ІБ і отримували якісну допомогу згідно з рекомендаціями клінічних настанов, а їх дані були належним чином документовано. До обмежень дослідження належать збір даних лише в одному центрі, який ґрунтується у приватній лікарні.

Висновки

За результатами однофакторного аналізу, ймовірність збереження обмежень життєдіяльності у пацієнтів після інсульту асоціюється з багатьма початковими факторними ознаками: типом інсульту, підтипом ішемічного інсульту, віком пацієнта, часом від початку захворювання до госпіталізації до інсультного центру, початковою тяжкістю неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS, рухових та когнітивних порушень, функціональних обмежень при госпіталізації, а також з деякими лабораторними показниками. Негативний вплив на ймовірність повного функціонального відновлення мають певні види неврологічного дефіциту, зокрема порушення свідомості, наявність геміпарезу, гемігіпестезії, геміанопсії, дисфагії і афазії. За результатами багатофакторного аналізу виділено три головних чинники, які мають значущий незалежний зв'язок з ризиком неповного функціонального відновлення: початкова тяжкість інсульту

за шкалою NIHSS, ступінь функціонального дефіциту при госпіталізації за модифікованою шкалою

Ренкіна і час від початку захворювання до госпіталізації в інсультний центр.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Ю. Ф., В. Г., Л. С.;

збір матеріалу, написання тексту — Ю. Ф.;

обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних — Ю. Ф., В. Г.;

редагування — Л. С.

Література

1. Гур'янов В. Г., Лях Ю. Є., Парій В. Д. та ін. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics): Навчальний посібник. — К.: Вістка, 2018. — 208 с.
2. Adams H. P. Jr., Davis P. H., Leira E. C. et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) // *Neurology*. — 1999. — Vol. 53 (1). — P. 126—131.
3. Boyd L. A., Hayward K. S., Ward N. S. et al. Biomarkers of stroke recovery: Consensus-based core recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable // *Int. J. Stroke*. — 2017. — Vol. 12 (5). — P. 480—493.
4. Chan D. K., Cordato D., O'Rourke F. et al. Comprehensive stroke units: a review of comparative evidence and experience // *Int. J. Stroke*. — 2013. — Vol. 8 (4). — P. 260—264. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00850.x>.
5. De Hann R., Limburg M., Bossuyt P., van der Meulen J., Aaronson N. The clinical meaning of Rankin 'Handicap' grade after stroke // *Stroke*. — 1995. — Vol. 26 (11). — P. 2027—2030.
6. Denti L., Agosti M., Franceschini M. Outcome predictors of rehabilitation for first stroke in the elderly // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* — 2008. — Vol. 44 (1). — P. 3—11.
7. Di Carlo A., Lamassa M., Baldereschi M. et al., European BIOMED Study of Stroke Care Group. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry // *Stroke*. — 2003. — Vol. 34 (5). — P. 1114—1119.
8. Duncan P. W., Lai S. M., Keighley J. Defining post-stroke recovery: implications for design and interpretation of drug trials // *Neuropharmacology*. — 2000. — Vol. 39 (5). — P. 835—841.
9. Feigin V. L., Forouzanfar M. H., Krishnamurthi R. et al. Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990—2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*. — 2014. — Vol. 383 (9913). — P. 245—254.
10. Feigin V. L., Krishnamurthi R. V., Parmar P. et al., GBD 2013 Writing Group; GBD 2013 Stroke Panel Experts Group. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990—2013: The GBD 2013 study // *Neuroepidemiology*. — 2015. — Vol. 45 (3). — P. 161—176.
11. Feng W., Belagaje S. R. Recent advances in stroke recovery and rehabilitation // *Semin. Neurol.* — 2013. — Vol. 33 (5). — P. 498—506. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1364215>.
12. Gargano J. W., Reeves M. J.; National Acute Stroke Registry Michigan Prototype Investigators. Sex differences in stroke recovery and stroke-specific quality of life: results from a statewide stroke registry // *Stroke*. — 2007. — Vol. 38 (9). — P. 2541—2548.
13. Gatttringer T., Posekany A., Niederkorn K. et al., the Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Predicting Early Mortality of Acute Ischemic Stroke: Score-Based Approach // *Stroke*. — 2019. — Vol. 50 (2). — P. 349—356. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.02286>.
14. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980—2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet*. — 2017. — Vol. 390 (10100). — P. 1151—1210. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9).
15. GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990—2016: a systematic analysis for the global burden of diseases study 2016 // *Lancet*. — 2017. — Vol. 390 (10100). — P. 1260—1344.
16. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al., the second European-Australian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II) // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352 (9136). — P. 1245—1251.
17. Hankey G. J., Spiesser J., Hakimi Z. et al. Rate, degree, and predictors of recovery from disability following ischemic stroke // *Neurology*. — 2007. — Vol. 68 (19). — P. 1583—1587.
18. Kalkonde Y. V., Alladi S., Kaul S., Hachinski V. Stroke Prevention Strategies in the Developing World // *Stroke*. — 2018. — Vol. 49 (12). — P. 3092—3097. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.017384>
19. Koennecke H. C., Belz W., Berfelde D. et al., Berlin Stroke Register Investigators. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit // *Neurology*. — 2011. — Vol. 77 (10). — P. 965—972. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822dc795>.
20. Lai S. M., Duncan P. W. Stroke recovery profile and the Modified Rankin assessment // *Neuroepidemiology*. — 2001. — Vol. 20 (1). — P. 26—30.
21. O'Donnell M. J., Fang J., D'Uva C. et al., Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. The PLAN score; a bedside prediction rule for death and severe disability following acute ischemic stroke // *Arch. Intern. Med.* — 2012. — Vol. 172 (20). — P. 1548—1556. DOI: <https://doi.org/10.1001/2013.jamainternmed.30>.
22. Petrie A., Sabin C. *Medical Statistics at a Glance*. — 3rd ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2009. — 180 p.
23. Prabhakaran S., Zarahn E., Riley C. et al. Inter-individual variability in the capacity for motor recovery after ischemic stroke // *Neurorehabil. Neural. Repair*. — 2008. — Vol. 22 (1). — P. 64—71.
24. Saposnik G., Johnston S. C. Decision making in acute stroke care: learning from neuroeconomics, neuromarketing, and poker players // *Stroke*. — 2014. — Vol. 45 (7). — P. 2144—2210. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005462>.
25. Stinear C. M. Prediction of motor recovery after stroke: advances in biomarkers // *Lancet. Neurol.* — 2017. — Vol. 16 (10). — P. 826—836.
26. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — Vol. (9). — CD000197. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000197.pub3>.
27. Sun Y., Paulus D., Eyssen M., Maervoet J., Saka O. A systematic review and meta-analysis of acute stroke unit care: what's beyond the statistical significance? // *BMC Med. Res. Methodol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 132.
28. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333 (24). — P. 1581—1587.
29. Weimar C., Konig I. R., Kraywinkel K., Ziegler A., Diener H. C.; German Stroke Study Collaboration. Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35 (1). — P. 158—162.
30. Zarahn E., Alon L., Ryan S. L. et al. Prediction of motor recovery using initial impairment and fMRI 48 h poststroke // *Cereb. Cortex*. — 2011. — Vol. 21 (12). — P. 2712—2721. DOI: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr047>.

Ю. В. ФЛОМИН¹, В. Г. ГУРЬЯНОВ², Л. И. СОКОЛОВА²

¹ МЦ «Универсальная клиника «Обериг», Киев

² Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Факторы риска неполного функционального восстановления у пациентов после инсульта, находившихся на лечении в интегрированном инсультном блоке

Цель — определить факторы, которые ассоциируются с неполным функциональным восстановлением (ограничениями жизнедеятельности) у пациентов после инсульта, находившихся на стационарном лечении в интегрированном инсультном блоке (ИИБ).

Материалы и методы. В исследование включили пациентов с инсультом, которые в 2010—2018 гг. были госпитализированы в Инсультный центр, работающий по принципу ИИБ. Все пациенты при поступлении были осмотрены неврологом. Обследование и лечение проводили в соответствии с рекомендациями клинических руководств. Данные пациентов были проспективно внесены в базу данных и ретроспективно проанализированы с использованием однофакторного и многофакторного анализа. Функциональное восстановление оценивали с помощью модифицированной шкалы Рэнкина (МШР).

Результаты. Участниками исследования были 764 пациента (из них 42% женщин) в возрасте от 20 до 95 лет (медиана — 66 лет, межквартильный интервал (МКИ) — 57—75 лет). У 80% пациентов был диагностирован ишемический инсульт, у остальных — геморрагический. Общая начальная оценка по NIHSS составляла от 0 до 39 баллов (медиана — 10 баллов, МКИ — 6—17 баллов). В течение первых суток от начала заболевания госпитализированы 18% пациентов, на 2—7-е сутки — 19%, на 8—14-е — 7%, на 15—30-е — 15%, на 31—60-е — 10%, на 61—180-е — 13%, позднее 180-х суток — 18%. Согласно результатам однофакторного анализа, риск неполного функционального восстановления (оценка по МШР ≥ 2 балла на момент выписки) ассоциируется со многими факторами: геморрагическим инсультом (отношение шансов (ОШ) — 1,7), атеросклеротическим (ОШ — 3,6) и кардиоэмболическим (ОШ — 3,1) подтипами ишемического инсульта, возрастом пациента (ОШ — 1,02 на каждый дополнительный год), временем от начала заболевания до госпитализации, исходной тяжестью инсульта (ОШ — 1,3 на каждый дополнительный балл по NIHSS), функциональными ограничениями (ОШ — 0,96 при уменьшении оценки по индексу Бартел на 1 балл) и степени инвалидности (ОШ — 3,5 на каждый дополнительный балл по МШР при госпитализации), а также повышенными СОЭ, уровнем С-реактивного белка и гликозилированного гемоглобина. В ходе многофакторного анализа выявлены три фактора, которые имели наибольшее независимое влияние: исходная тяжесть инсульта (оценка по шкале NIHSS), тяжесть функциональных ограничений при поступлении (оценка по МШР) и время от начала заболевания до госпитализации. Площадь под кривой операционных характеристик AUC — 0,92 (95% доверительный интервал — 0,89—0,94) свидетельствует об отличном качестве прогностической модели и сильной связи этого набора факторных признаков с риском неполного функционального восстановления на момент выписки.

Выводы. По результатам однофакторного анализа, вероятность сохранения ограничений жизнедеятельности после лечения в ИИБ ассоциируется со многими исходными факторными признаками, такими как возраст пациента, время до госпитализации, тип и подтип инсульта, общая тяжесть и определенные виды неврологического дефицита, уровень инвалидности и определенных лабораторных показателей при госпитализации. При многофакторном анализе выделены три главных независимых предиктора неполного функционального восстановления: начальная тяжесть инсульта, степень функционального дефицита при госпитализации и время от начала заболевания до госпитализации. Последний фактор подчеркивает важность более ранней госпитализации в ИИБ.

Ключевые слова: инсульт, исход, модифицированная шкала Рэнкина, интегрированный инсультный блок, прогностические модели, предикторы.

Y. V. FLOMIN¹, V. G. GURYANOV², L. I. SOKOLOVA²

¹ MC «Universal Clinic Oberig»

² O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Risk factors for incomplete functional recovery in post-stroke patients undergoing treatment in a comprehensive stroke unit

Objective — to identify factors that are associated with incomplete functional recovery (disability) after stroke in patients who were admitted to the comprehensive stroke unit (CSU).

Methods and subjects. The study included stroke in-patients, who were admitted to our Stroke Center in 2010 to 2018, operated on the principles of the CSU. All patients were examined by a Neurologist upon admission, and their workup and treatment were in line with the recommendations of the clinical guidelines. Patient data were prospectively included in the database and retrospectively analyzed using one-factor and multivariate analysis. Functional recovery was evaluated using the modified Rankin scale (mRS).

Results. The study enrolled 764 patients (42% of women) aged 20 to 95 years (mean age 66 years, interquartile interval (I_QI) 57—75 years). 80% of the patients had an ischemic stroke, and 20% had a hemorrhagic stroke. The total baseline NIHSS score ranged from 0 to 39 points (median — 10 points, I_QI 6—17 points). 18% of patients were admitted to the CSU during the first 24 hours, another 19% — on Day 2nd to 7th days, 7% on Day 8th to 14, 15% on Day 15th to 30th, 10% from Day 31st to 60th, 13% from Day 61st to 180th, and 18% — later 180 days from stroke onset. According to the results of a single-factor analysis, the risk of incomplete functional recovery (scores for mRS ≥ 2 at discharge) is associated with numerous factors: hemorrhagic stroke (odds ratio (OR) 1.7), atherosclerotic (OR 3.6) and cardioembolic (OR 3.1) subtypes of ischemic stroke, age of the patient (OR 1.02 per each additional year), delay from the stroke onset to admission to the CSU, initial stroke severity (OR 1.3 per each additional NIHSS point), initial level of daily activities (OR 0.96 per each Bartel Index point) and disability (OR 3.5 per each additional mRS point), as well as elevated ESR, CRP and glycosylated hemoglobin levels. In the multivariate analysis, three independent predictors were identified: initial stroke severity (baseline total NIHSS score), the degree of disability at admission (mRS score), and the time from the stroke onset to the CSU admission. The area under the operational curve is AUC = 0.92 (95% CI 0.89—0.94), which proves excellent quality of the prediction model and the strong link between this set of three factors and the risk of incomplete functional recovery at discharge.

Conclusions. Single-factor analysis showed that the disability after the CSU treatment is associated with many initial factors, such as patient age, admission delay, stroke type and subtype, severity and certain types of neurological deficit, disability, and laboratory tests results. In multivariate analysis, three main factors were found to be significant independent predictors of incomplete functional recovery: initial stroke severity, disability level at admission and the time from the onset of the hospitalization. The latter factor emphasizes the importance of reducing CSU admission delay.

Key words: stroke, outcome, modified Rankin scale, comprehensive stroke unit, prognostic models, predictors.



В. М. ЖДАНОВА, І. Г. ВАСИЛЬЄВА, Н. Г. ЧОПИК

ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України», Київ

Діагностика герпесвірусної інфекції як складова комплексного обстеження хворих з порушеннями функції окорухових черепних нервів

Мета — дослідити наявність ДНК 8 герпесвірусів людини у венозній крові пацієнтів з окоруховими порушеннями (ОРП), спричиненими ураженням III та/або VI черепних нервів (ЧН), та вплив на перебіг хвороби етіотропно-го лікування.

Матеріали і методи. Проаналізовано результати обстеження 40 хворих із порушеннями функцій III та/або VI окорухових ЧН, які зверталися в 2016—2019 рр. в Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України з приводу ОРП. Пацієнтам проведено комплексне клініко-неврологічне та нейроофтальмологічне обстеження, комп'ютерну та магнітно-резонансну томографію головного мозку. Нейрохірургічної патології не виявлено. Усім хворим проведено дослідження венозної крові на наявність ДНК вірусів герпесу 1 та 2 типу (HSV1/2), вірусу вітряної віспи та оперізувального лишая (VZV), вірусу Епштейна—Барр (EBV), цитомегаловірусу (CMV), вірусів герпесу 6, 7 та 8 типу (HHV6, HHV7 та HHV8 відповідно) з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Результати. В крові хворих з ОРП, зумовленими ураженням III та/або VI ЧН невстановленої етіології, виявлено ДНК вірусів групи герпесу: HHV7 — у 50% обстежених, EBV — у 15%, HHV6 — у 5%. В 1 пацієнта виявлено ДНК вірусу HSV1/2, ще в 1 — ДНК вірусу CMV. У 9 пацієнтів діагностовано коінфекцію двома вірусами, у 2 — трьома вірусами (EBV, HHV6, HHV7). Після проведення відповідного етіотропного лікування відзначено нормалізацію функцій ЧН та регрес ОРП, що супроводжувалося елімінацією ДНК вірусів з крові у більшості випадків.

Висновки. Результати проведених досліджень свідчать про необхідність, після заперечення нейрохірургічної патології у пацієнтів з порушенням функцій III та VI ЧН нез'ясованої етіології, провести дослідження венозної крові за допомогою ПЛР на наявність ДНК вірусів герпесу.

Ключові слова: окорухові порушення, черепні нерви, герпесвіруси.

Порушення функції черепних нервів (ЧН) можуть бути одним із виявів загальних захворювань організму, наприклад, при міастенії або інших аутоімунних процесах, ендокринній патології [1, 5, 20], але частіше трапляються у хворих з неврологічною та нейрохірургічною патологією. Наприклад, ізольовані порушення функції III ЧН спостерігаються при патології в басейні внутрішньої сонної артерії (ВСА), особливо при мішкоподібних аневризмах, пухлинах головного мозку (менінгіоми малого крила основної кістки), пухлинах орбіти, а також у паці-

єнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою (ЧМТ): забій мозку, переломи кісток основи черепа, субдуральна гематома; ізольовані порушення функції VI ЧН — у пацієнтів з патологією у вертеробазиллярному басейні, пухлинами мосто-мозочкового кута, аденомами гіпофізу, тяжкою ЧМТ. Поєднані порушення функції III і VI ЧН виявляють у хворих з патологією інфракліноїдного відділу ВСА (частіше — при каротидно-кавернозних сполученнях), пухлинами мозку (менінгіоми малого крила основної кістки, аденоми гіпофіза з поширенням пухлини в кавернозний синус), пухлинами орбіти, поєднаною ЧМТ і краніоорбітальною травмою (перелом кісток

© В. М. Жданова, І. Г. Васильєва, Н. Г. Чопик, 2019

орбіти, малих і великих крил основної кістки), запальними ураженнями тканин орбіти, які супроводжуються синдромом верхньої очної щілини та кавернозного синуса [7, 11, 21, 25].

За даними статистичних досліджень, в Україні 11% населення мають неврологічну патологію. Спостерігається збільшення кількості таких пацієнтів. Приріст зареєстрованих неврологічних хворих на 100 тис. населення становить 8,9%, а за останні 10 років кількість хворих зростає майже вдвічі [5]. На частку окорухових порушень (ОРП) припадає 3—5% у структурі очної патології. Важливою особливістю є переважання осіб молодого працездатного віку. Щорічно в Україні косоокість виявляють у середньому у 50 тис. дітей, а за даними різних авторів, на ОРП страждають 0,5—3,5% дітей [2].

Незважаючи на успіхи в діагностиці захворювань нервової системи, діагностика ОРП пов'язана зі значними труднощами. Впровадження в клінічну практику методів нейровізуалізації (комп'ютерної (КТ) і магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку) дало змогу поліпшити діагностику. Однак існує група хворих з ОРП невідомої етіології [19].

Сучасна діагностика ґрунтується на трьох засадах: клінічній картині хвороби, даних нейровізуалізації та результатах лабораторних методів. Значну увагу приділяють диференційній діагностиці вірусного (зокрема, герпесвірусного) ураження ЧН. Інфікування ЧН особливо небезпечне внаслідок здатності вірусу до ретроградного руху до тіла нейрона і, таким чином, інфікування центральної нервової системи (ЦНС) [3, 4]. Експериментальні та клініко-лабораторні дослідження виявили шлях поширення вірусів від назальної слизової оболонки по нюхових нервах у ЦНС, а також можливість реактивації латентної вірусної інфекції, локалізованої в колінчастому ганглії або гассеровому вузлі [8, 17, 23, 26]. Наприклад, при ураженні трійчастого нерва такі хронічні локальні інфекції спричиняють тригемінальні невралгії [6, 7]. Цікавими є публікації щодо альтернативних клінічних виявів реактивованої герпесвірусної інфекції, спричиненої вірусом *Varicella Zoster* (VZV). Описано випадки розвитку васкулопатії артерій, які живлять корінці краніальних нервів, котрі клінічно виявлялися множинним невритом краніальних нервів ішемічного генезу відповідно до басейну кровопостачання уражених судин [16, 22]. Наприклад, інформують про невротатії VII, VIII, IX та X ЧН, спричинені VZV, при яких ідентифіковано ДНК вірусу за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [26]. Описано випадки тромбозів кавернозних синусів [18], а також інші ураження нервової системи [24].

Аналіз літератури, яка стосується проблем порушення функції ЧН, пов'язаних з наявністю вірусів в організмі, виявив, що досліджено переважно ураження трійчастого нерва та особливості порушення функції ЧН при інфікуванні вірусами простого герпесу 1 або 2 (HSV1/2) типу і VZV.

Мета роботи — дослідити наявність ДНК 8 герпесвірусів людини у венозній крові пацієнтів з окоруховими порушеннями, спричиненими ураженням III та/або VI черепних нервів, та вплив на перебіг хвороби етіотропного лікування.

Матеріали і методи

Проаналізовано результати обстеження 40 хворих, які зверталися в 2016—2019 рр. в Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України з приводу ОРП. Пацієнтам проведено комплексне клініко-неврологічне та нейроофтальмологічне обстеження, а також МРТ або КТ головного мозку.

Нейрохірургічної патології у пацієнтів не виявлено.

Критерієм залучення пацієнтів у дослідження була наявність ураження III та VI ЧН і відсутність нейрохірургічної та ендокринної патології, міастенії.

Усім хворим проведено дослідження венозної крові на наявність ДНК HSV1/2, вірусу вітряної віспи та оперізувального лишая (VZV), вірусу Епштейна—Барр (EBV), цитомегаловірусу (CMV), вірусів герпесу 6, 7 та 8 типу (HHV6, HHV7 та HHV8 відповідно) за допомогою ПЛР. Екстракцію ДНК зі зразків крові здійснювали з використанням наборів для виділення ДНК («ДНК-сорб», «АмпліПрайм»), визначення наявності герпесвірусів у біологічних рідинах — з використанням наборів для проведення класичної ПЛР («Ізоген»). ПЛР проводили на ампліфікаторі «Терцік» («ДНК-технологія»), візуалізацію та аналіз продуктів ампліфікації здійснювали методом електрофорезу в 2% агарозному гелі з використанням програмного забезпечення ViTran.

Статистичний аналіз проведено із застосуванням точного тесту Фішера для визначення статистичної значущості відмінностей за частотою ознаки в групах порівняння.

Результати та обговорення

Основну групу утворено із пацієнтів з ознаками ізолюваного та комбінованого порушень функції окорухового (III ЧН) та відвідного (VI ЧН) нервів. Основними скаргами були двоїння (38 (95%) хворих), а також косметичний дефект у вигляді косоокості: розбіжної (13 (32,5%) або збіжної (25 (62,5%)) та опущення верхньої повіки (7 (17,5%)). Ізолюваний птоз без двоїння мав місце у 2 (5%) хворих.

ОРП спостерігали у 25 (62,86%) жінок і 15 (37,14%) чоловіків. У групі було 30 пацієнтів віком від 18 до 67 років (середній вік — 35 ± 11 років), тобто особи зрілого та працездатного віку, і 10 дітей віком від 4 до 14 років (середній вік — 6 ± 4 роки).

Причиною ОРП були ізолювані або поєднані порушення функції III та VI ЧН, як однієї (35 (87,5%) хворих), так і двобічної (5 (12,5%)) локалізації.

Ізолюване часткове ураження III ЧН виявлено у 8 (20%) пацієнтів: справа — у 4, зліва — у 4. По-

вного випадіння функції не було. У 2 дітей мала місце вертикальна косоокість, зумовлена парезом верхнього прямого м'яза, в 1 — парезом нижнього прямого. В 1 пацієнта був ізольований птоз II ступеня зліва та частковий парез нижнього прямого м'яза.

Ізольовані порушення функції VI ЧН діагностовано у 27 (67,5%) хворих. Спостерігали різний ступінь ураження: від паралітичної збіжної косоокості та відсутності рухів очного яблука (17 (63%) випадків) до часткового обмеження рухів очного яблука від середньої лінії назовні. Ізольоване ураження VI ЧН праворуч виявлене у 13 пацієнтів, ліворуч — у 12, двобічну часткову невротію — в 2. У цій групі було 4 дітей, у яких спостерігали плегію зовнішнього прямого м'яза та повне випадіння функції VI ЧН.

Поєднані ураження III та VI ЧН різного ступеня виявлено у 5 (12,5%) пацієнтів (3 чоловіків, 2 жінки), причому у 3 (всі чоловіки) порушення були двобічними. У жінок часткове поєднане ураження III і VI ЧН локалізувалося справа. Дітей у цій групі не було.

При дослідженні крові на наявність вірусної ДНК у 20 (50%) хворих виявлено ДНК HHV7, у 6 (15%) — вірус EBV, у 2 (5%) — HHV6, в 1 (2,5%) — HSV1/2, ще в 1 (2,5%) — CMV. Відзначено високу частоту випадків інфікування двома (9 випадків) і трьома (2) вірусами (рис. 1).

При аналізі частоти інфікування герпесвірусами хворих із ізольованим та поєднаним ураженнями III та VI ЧН виявлено особливості (рис. 2). Так, у хворих з ізольованим ураження III ЧН у крові визначено наявність вірусу HHV7 — у 3 випадках, EBV — в 1. Інфікування двома або трьома вірусами виявлено у 4 із 8 пацієнтів цієї групи, а саме: комбінацію вірусів EBV та HHV7 — у 2, EBV і HHV6 — у 1, HHV6, HHV7 та EBV — ще в 1.

У хворих з ізольованим ураженням VI ЧН у крові виявлено вірус HHV7 — у 14 спостереженнях, HHV6 — у 2, EBV — у 4, CMV — в 1, комбінацію вірусів HHV7 і EBV — у 4, HHV6 та HHV7 — в 1, HHV7, HHV6 і EBV — ще в 1.

У разі поєднаного ураження III і VI ЧН у крові 3 хворих виявлено вірус HHV7, в 1 — EBV, в 1 — HSV1/2, в 1 — комбінацію вірусів HHV7 та EBV.

Порівняльний аналіз отриманих даних показав, що у пацієнтів з ОРП, спричиненими поєднаним ураженням III і VI ЧН, у крові частіше виявляють вірус HHV7, ніж вірус HHV6, EBV, HSV1/2 та CMV (усі $p < 0,01$).

У пацієнтів з ОРП, зумовленими ураженням III ЧН, частота виявлення HHV7 не має статистично значущих відмінностей від такої в групі з поєднаним ураженням III і VI ЧН або ізольованим ураженням VI ЧН ($p = 0,58$ та $p = 0,62$ відповідно). Не встановлено статистично значущих відмінностей за

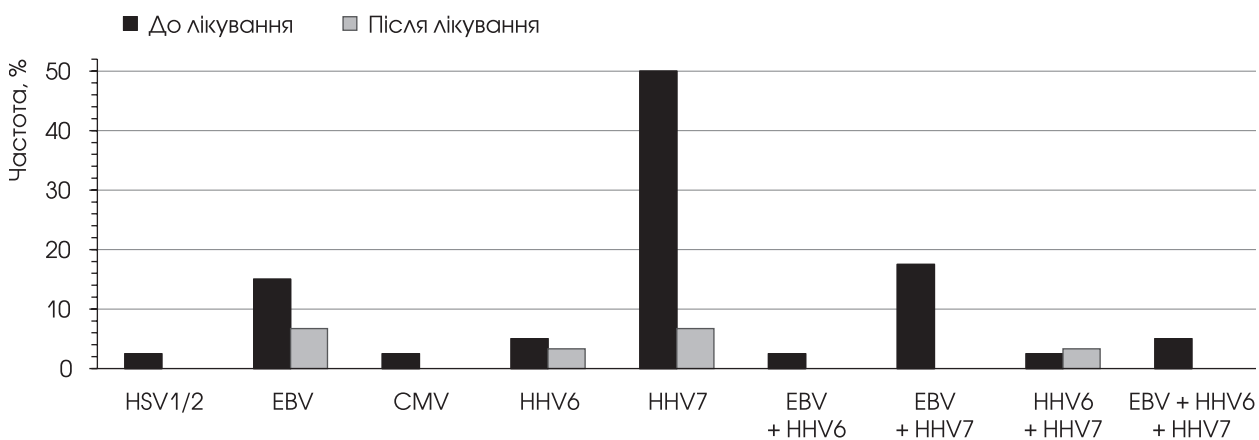


Рис. 1. Результати дослідження наявності ДНК герпесвірусів у крові пацієнтів з окоруховими порушеннями

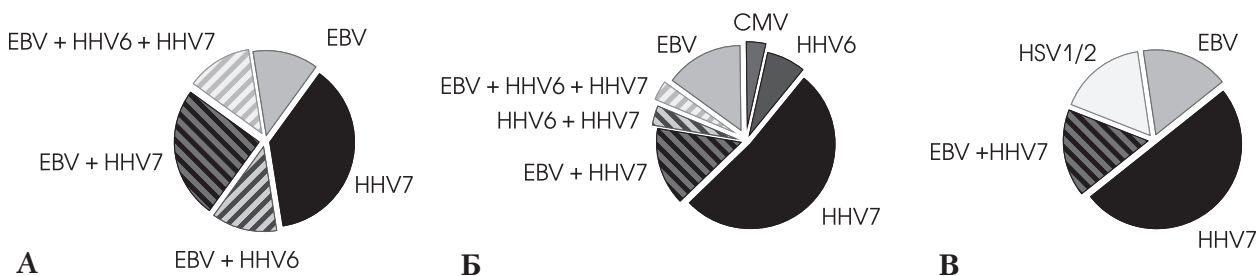


Рис. 2. Наявність ДНК герпесвірусів у крові хворих з окоруховими порушеннями, спричиненими ізольованими порушеннями III (А) і VI черепних нервів (Б) та поєднаними порушеннями III і VI черепних нервів (В)

частотою HHV6 ($p=0,22$ та $p=0,29$ відповідно) і EBV ($p=0,30$ та $p=0,36$). Частота виявлення одночасно декількох вірусів герпесу в групі з ізольованим ураженням III ЧН не мала статистично значущих відмінностей від такої в групі з поєднаним ураженням III і VI ЧН або ізольованим ураженням VI ЧН ($p=0,29$ та $p=0,14$ відповідно).

Рання діагностика основного захворювання та з'ясування етіології ураження ЧН сприяють визначенню тактики лікування хворих, дають змогу зберегти та підтримувати якість їх життя. Після етіотропного лікування в усіх пацієнтів спостерігали позитивну динаміку (рис. 3—5).



Рис. 3. Фотографії хворої С., 36 років, з ураженням правого VI черепного нерва (в крові виявлено вірус HHV7): паралітична збіжна косоокість (А); повне відновлення функції правого VI черепного нерва після курсу лікування (Б)

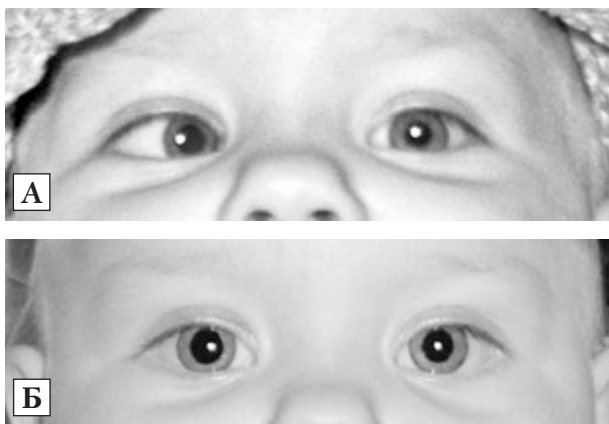


Рис. 4. Фотографії хворої М., 6 років, з ураженням правого VI черепного нерва (в крові виявлено вірус HHV7): паралітична збіжна косоокість (А), повне відновлення функції правого VI черепного нерва після курсу лікування (Б)

Повне відновлення функції ЧН відзначено у 33 (82,5 %) хворих. Повторно аналіз крові за допомогою ПЛР проведено у 28 (84,8 %) пацієнтів. ДНК вірусів герпесу не виявлено. П'ять пацієнтів з повним відновленням функції ЧН венозну кров на дослідження патогенів не здавали з певних причин.

У 7 хворих спостерігали позитивну динаміку. У 3 з них з поєднаним ураженням III і VI ЧН справа та зліва (чоловіки віком 27, 34 та 67 років) до лікування та після у крові було виявлено HHV7. У жінки віком 34 роки з поєднаним ураженням III та VI ЧН у крові було виявлено HSV1/2. Дослідження на наявність вірусів після терапії не проводили. Давність існування ОРП у цих пацієнтів становила понад 5 років.

Позитивну динаміку відновлення функцій III ЧН відзначено у дівчинки віком 4 роки з частковим ураженням III ЧН справа (парез верхнього прямого м'яза). Причиною ОРП були віруси EBV, HHV6, HHV7. Після лікування зменшилася вертикальна косоокість, збільшився обсяг рухів очного яблука догори, зменшилося двоїння. При повторному дослідженні в крові ДНК вірусу EBV не виявлено, але зафіксовано наявність ДНК вірусів HHV6 та HHV7.

У чоловіка віком 28 років та жінки віком 32 років відзначено позитивну динаміку відновлення функцій VI ЧН. У венозній крові цих пацієнтів виявлено три віруси герпесу — EBV, HHV6, HHV7. Після повторного дослідження ДНК EBV не виявлялася, але була наявна ДНК вірусів HHV6 та HHV7. Давність захворювання становила понад 5 років.

Нормалізація функцій ЧН і регрес ОРП супроводжуються елімінацією ДНК вірусів з крові.

Герпесвіруси вважають найпоширенішими серед понад сотні вірусів, здатних уражати ЦНС. Серед 8 патогенних для людини вірусів групи герпесу виділяють α - (HSV1, HSV2, VZV), β - (CMV, HHV6,



Рис. 5. Фотографії хворого Ф., 29 років, з частковим ураженням лівого III черепного нерва (в крові виявлено віруси HHV7 та EBV): частковий птоз, розбіжна косоокість, парез внутрішнього прямого м'яза, зіниці S=D (А), часткове відновлення функції лівого III черепного нерва після курсу лікування (Б)

HHV7) та γ -герпесвіруси (EBV, HHV8). Персистувати в клітинах ЦНС протягом усього життя мають здатність віруси всіх патогенних груп. Геном α -герпесвірусів може залишатися в латентному стані, при цьому патоген перебуває в цитоплазмі або ядрі заражених клітин у вигляді ДНК та експресує обмежену кількість генів, продукуючи лише білки, асоційовані з латентністю. α -Герпесвіруси ховаються від імунного нагляду в нейронах спинальних гангліїв або краніальних нервах. Латентна герпесвірусна інфекція не супроводжується репродукцією вірусу, перебіг захворювання відбувається в легкій формі або асимптоматично. Для β - та γ -герпесвірусів у несприятливих умовах характернішою є персистенція. Розрізняють 3 види латентного стану герпесвірусів: конкатемерну, епісомальну та інтегровану. У перших двох випадках ДНК вірусу міститься в цитоплазмі клітин у вигляді циркулярних (епісомальна) або лінійних молекул, поєднаних тандемним чином (конкатемерна форма). У третьому випадку ДНК вірусу вбудовується в геном інфікованої клітини. При реактивації інфекції відбувається репродукція вірусу з руйнуванням інфікованих клітин у зв'язку з цитопатичною дією патогену (літична інфекція) або цитотоксичною імунною відповіддю на зараження нейронів і глії, що може спричинити моно- або поліневрит, менінгіт, енцефаліт, мієліт. Вірус можна визначити за допомогою ПЛР ліквору в гострий період хвороби. Для α -герпесвірусів характерні літичні форми нейроінфекції у разі реактивації, проте для інших збудників типовіші репродуктивно активні, але нелітичні форми інфекції, при яких руйнування клітин здійснюється переважно не самим патогеном, а імунною відповіддю на інфіковані клітини. Це зумовлює відмінності у клінічній картині, тяжкості стану пацієнтів, прогнозі та результатах нейровізуалізаційних досліджень [10, 12—14, 27].

При імуносупресивних станах (стрес, травма, інша інфекція) герпесвіруси можуть бути причиною тяжких уражень нервової системи. Ризик їх активації існує для кожного індивідуума. Оскільки герпесвіруси мають високу тропність до ЧН, зокрема до III і VI, доцільно у хворих з ОРП не'ясованої етіології досліджувати кров на їх наявність. Позитивна динаміка та регрес ОРП при застосуванні етіотропного лікування підтверджують це положення.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — В. Ж.;

збір та обробка матеріалу, написання тексту — В. Ж., І. В., Н. Ч.; статистичне опрацювання даних — Н. Ч.

Література

1. Егоров Е. А., Ставицкая Т. В., Тутаева Е. С. Офтальмологические проявления общих заболеваний. — М.: Медицина, 2006. — 361 с.
2. Ковтун Н. М. Интерференционные картины роговицы глаза при разных состояниях глазодвигательных мышц // Укр. журн.

Отже, порушення функції групи окорухових (III, VI) ЧН — міждисциплінарна проблема, тому запорукою успішного ведення хворих є ефективна співпраця лікарів різних спеціальностей: неврологів, нейрохірургів, офтальмологів, інфекціоністів, клінічних імунологів. Важливо розуміти, що герпесвірусна нейроінфекція не є класичною інфекційною патологією. Про це свідчать, як епідеміологічні дані, так і останні відкриття механізмів патогенезу герпесвірусних інфекцій людини. Ідентифікація вірусів, знання їх впливу на нервову систему з урахуванням сучасного патоморфозу клінічної картини захворювання не лише сприятимуть розвитку фундаментальних досліджень у цьому напрямі, а і допоможуть практичним лікарям (дитячим і дорослим неврологам) у діагностиці та лікуванні ОРП, спричинених різними видами герпесвірусів.

Розвиток сучасних технологій, можливо, дасть змогу незабаром виявити раніше невідомі віруси або інші патогени. Дослідження в цьому напрямі тривають.

На сучасному етапі після заперечення нейрохірургічної патології у пацієнтів з порушенням функції III і VI ЧН нез'ясованої етіології слід провести обстеження венозної крові методом ПЛР на наявність ДНК герпесвірусів.

Висновки

Отримані результати свідчать, що в крові хворих з окоруховими порушеннями, спричиненими ураженням III та VI черепних нервів невстановленої етіології, виявляють ДНК вірусів герпетичної групи: HHV7 — у 50 % обстежених, EBV — у 15 %, HHV6 — у 5 %. В 1 пацієнта виявлено ДНК вірусу HSV1/2, ще в 1 — ДНК вірусу CMV. У 9 пацієнтів діагностовано коінфекцію двома вірусами, у 2 — трьома вірусами (EBV, HHV6, HHV7).

Після проведення відповідного медикаментозного етіотропного лікування відзначено нормалізацію функцій черепних нервів та регрес окорухових порушень, що супроводжувалося елімінацією ДНК вірусів з крові у більшості випадків.

Результати проведених досліджень свідчать про необхідність після заперечення нейрохірургічної патології у пацієнтів з порушенням функції III та VI черепних нервів нез'ясованої етіології провести дослідження венозної крові за допомогою полімеразної ланцюгової реакції на наявність ДНК вірусів.

медицини, біології та спорту. — 2017. — № 6(8). — С. 81—86. DOI: 10.26693/jmbs02.06.081.

3. Мальцев Д. В., Євтушенко С. К., Горбенко В. Ю., Бондарчук О. Л. Клініка, діагностика й лікування VZV-васкулопатій церебральних артерій // Міжнар. неврол. журн. — 2018. — № 3(97). — С. 99—116. DOI: 10.22141/2224-0713.3.97.2018.133684.

4. Мальцев Д. В. Герпесвірусні нейроінфекції людини [монографія]. — К.: Центр учбової літератури, 2015. — 468 с.
5. Міщенко Т. С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні // *НейроNews: психоневрологія та нейропсихіатрія*. — 2008. — № 3(8).
6. Никитин К. А., Алексеєва Д. А., Паникаровская М. М. Поражение тройничного нерва при герпетической инфекции в оториноларингологии // *Вестн. оториноларингол.* — 2016. — № 81(4). — С. 19—21. doi: 10.17116/otorino201681419-2.
7. Педаченко Е. Г., Шпак И. П., Гук А. П., Пилипенко М. Н. Черепно-мозговая травма: современные принципы неотложной помощи: Учеб. — метод. пособ. — 2-е изд., перераб. и доп. — К.: Віпол, 2009. — 216 с.
8. Стоянов О. М., Васьянов Р. С., Муратова Т. М. та ін. Патолофізіологічні механізми герпес-асоційованого ураження периферичної нервової системи // *Одеський мед. журнал*. — 2016. — № 2(154). — С. 65—71.
9. Федірко В. О. Діагностика та хірургічне лікування хворих з нейроваскулярно-компресійними синдромами черепних нервів: Автореф. дис...-ра мед. наук: 14.01.05 / Ін-т нейрохірургії імені А. П. Ромоданова АМН України. — К., 2010. — 36 с.
10. Цымбалюк В. И., Васильева И. Г. Вирусы центральной нервной системы человека — инвазия, трансмиссия, латентность: обзор литературы // *Укр. нейрохірург. журн.* — 2017. — № 3. — С. 5—13. DOI: <https://doi.org/10.25305/unj.112091>.
11. Balami J. S., Chen R. L., Buchan A. M. Stroke syndromes and clinical management // *QJM*. — 2013. — Vol. 106. — P. 607—615. DOI:10.1093/qjmed/hct057.
12. Barón J., Herrero-Velázquez S., Ruiz-Piñero M. et al. Encephalitis due to the Epstein-Barr virus: a description of a clinical case and review of the literature // *Rev. Neurol.* — 2013. — Vol. 57(10). — P. 451—454. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.5710.2013188>.
13. Bloom D. C., Giordani N. V., Kwiatkowski D. L. Epigenetic regulation of latent HSV-1 gene expression // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Gene Regulatory Mechanisms*. — 2010. — Vol. 1799(3—4). — P. 246—256.
14. Bradshaw M. J., Venkatesan A. Herpes simplex virus-1 encephalitis in adults: pathophysiology, diagnosis, and management // *Neurotherapeutics*. — 2016. — Vol. 13(3). — P. 493—508.
15. Danchavijitr C., Kennard C. Diplopia and eye movement disorders // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2004. — Vol. 75. — P. 24—31.
16. Gilden D., Nagel M. A., Cohrs R. J., Mahalingam R. The varicella neurological manifestations of varicella zoster virus infection // *Curr. Neurology Neurosciece Rep.* — 2013. — Vol. 13(9). — P. 374.
17. Harberts E., Yao K., Wohler J. E. Human herpesvirus 6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2011. — Vol. 108(33). — P. 13734—13739.
18. Imam S. F., Lodhi O. U. H., Fatima Z. et al. A unique case of acute cerebral venous sinus thrombosis secondary to primary Varicella Zoster virus infection // *Cureus*. — 2017. — Vol. 9(9). — e1693.
19. Jacobson D. M., Trobe J. D. The emerging role of magnetic resonance angiography in the management of patients with third cranial nerve palsy // *Am. J. Ophthalmol.* — 1999. — Vol. 128. — P. 94—96.
20. Kusahara T., Nakajima M., Imamura A. Ocular myasthenia gravis associated with euthyroid ophthalmopathy. *Muscle and Nerve* // *Clin. Immunol. Immunopathol.* — 2003. — Vol. 28, N6. — P. 764—766. DOI:10.1002/mus.10471.
21. Leigh R. J., Zee D. S. *The Neurology of eye movements*. — New York; Oxford: Oxford University Press, 2006. — P. 27—61.
22. Nagel M. A., Gilden D. Developments in Varicella Zoster virus vasculopathy // *Curr. Neurol. Neurosci Rep.* — 2016. — Vol. 16(2). — P. 12.
23. Papageorgiou E., Ch'ng S., Kulkarni A., Anwar S., Empeklidis T. Fourth cranial nerve palsy and bilateral acute retinal necrosis following human herpesvirus 6 infection of the central nervous system // *Ocul. Immunol. Inflamm.* — 2014. — Vol. 22(3). — P. 228—232. doi: 10.3109/09273948.2013.856533.
24. Steiner I., Benninger F. Update on herpes virus infections of the nervous system // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* — 2013. — Vol. 13(12). — P. 414. doi: 10.1007/s11910-013-0414-8.
25. Strupp M., Kremmyda O., Adamczyk C. Central ocular motor disorders, including gaze palsy and nystagmus // *J. Neurol.* — 2014. — Vol. 261. — P. 542—558. doi: 10.1007/s00415-014-7385-9.
26. Tecellioglu M., Kamisli S., Erbay M. et al. A rare presentation of cranial polyneuropathy without rash caused by Varicella Zoster virus // *Med. Arch.* — 2017. — Vol. 71(4). — P. 293—295.
27. White D. W., Beard R. S., Barton E. S. Immune modulation during latent herpesvirus infection // *Immunological Reviews*. — 2012. — Vol. 245(1). — P. 189—208.

В. Н. ЖДАНОВА, И. Г. ВАСИЛЬЕВА, Н. Г. ЧОПИК

ГУ «Институт нейрохирургии имени акад. А. П. Ромоданова НАМН Украины», Киев

Діагностика герпесвірусної інфекції як складовою комплексного обстеження хворих з порушеннями функції гладомігальних черепних нервів

Цель — дослідити наявність ДНК 8 герпесвірусів людини в венозній крові пацієнтів з гладомігальними порушеннями (ГДН), викликаними ураженням III і/або VI черепних нервів (ЧН), і вплив на перебіг захворювання етіотропного лікування.

Матеріали і методи. Проаналізовані результати обстеження 40 хворих з порушеннями функцій III і/або VI гладомігальних ЧН, які звернулися в 2016—2019 рр. в Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України по справі ГДН. Пацієнтам проведено комплексне клініко-неврологічне і нейроофтальмологічне обстеження, комп'ютерну і магнітно-резонансну томографію головного мозку. Нейрохірургічної патології не виявлено. Всім хворим проведено дослідження венозної крові на наявність ДНК вірусів герпеса 1 і 2 типу (HSV1/2), вірусу ветряної оспи і опоясувального лишая (VZV), вірусу Епштейна—Барр (EBV), цитомегаловірусу (CMV), вірусів герпеса 6, 7 і 8 типу (HHV6, HHV7 і HHV8 відповідно) з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Результати. В крові хворих з ГДН, обумовленими ураженням III і/або VI ЧН неустановленої етіології, виявлено ДНК вірусів групи герпеса: HHV7 — у 50% обстежених, EBV — у 15%, HHV6 — у 5%. У 1 пацієнта виявлено ДНК вірусу HSV1/2, ще у 1 — ДНК вірусу CMV. У 9 пацієнтів діагностовано коінфекція двома вірусами, у 2 — трьома вірусами (EBV, HHV6, HHV7). Після проведення відповідного етіотропного лікування відзначено нормалізацію функцій ЧН і регрес ГДН, що супроводжалося елімінацією ДНК вірусів з крові в більшості випадків.

Висновки. Результати проведених досліджень свідчать про необхідність після заперечення нейрохірургічної патології у пацієнтів з порушеннями функцій III і VI ЧН нев'яскованої етіології провести дослідження венозної крові з допомогою ПЛР на наявність ДНК вірусів герпеса.

Ключові слова: гладомігальні порушення, черепні нерви, герпесвіруси.

Diagnosis of herpes infection as the part of a comprehensive examination of patients with the oculomotor cranial nerves disorders

Objective — to study the presence of 8 human herpesvirus DNA in the venous blood of patients with oculomotor disorders (OMD) caused by dysfunction of III and/or VI cranial nerves (CN), and the effect of etiotropic treatment to the course of the disease.

Methods and subjects. The work was performed on the analysis of the results of the examination of 40 patients with impaired functions of the III and/or VI CN who were administered to Romodanov Neurosurgery Institute in the period of 2016—2019. Patients underwent a comprehensive clinical, neurological and neuro-ophthalmological examination, MRI or CT scan of the brain. The neurosurgical pathology was not revealed. All patients underwent the venous blood tests for HSV1/2 DNA, varicella, VZV, EBV, CMV, HHV 6.7.8. The presence of DNA of viruses of the herpes group in the blood of patients was determined using the method of polymerase chain reaction (PCR).

Results. In the blood of patients with oculomotor disorders due to lesions of III and/or VI CN of unknown etiology, DNA of herpetic viruses was found: HHV7 — in 50% of those examined, EBV — in 15%, HHV6 — 5%. HSV1/2 DNA detected in 1 patient, and CMV DNA was detected in 1 patient. In 22.5% of patients (9), co-infection with two viruses was detected; in 2 patients, DNA of three viruses was detected — EBV, HHV6, HHV7. Normalization of the functions of the CN and regression of the OMD was observed, which was accompanied by the elimination of the DNA of viruses from the blood in most of the studied cases after carrying out the corresponding etiotropic treatment.

Conclusions. Research results indicate the need to perform a venous blood test using PCR for DNA herpesvirus after the exclusion of neurosurgical pathology in patients with dysfunction III and/or VI cranial nerves of an inexplicable etiology.

Key words: oculomotor disorders, cranial nerves, herpes viruses.



С. А. МАКАРОВ¹, Ю. В. БУКРЕЕВА¹,
В. И. ПАШКОВСКИЙ², А. В. ПОГОРЕЛОВ¹

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр

²Днепропетровская обласная клиническая больница
имени И. И. Мечникова, Днепр

Классический тип спорадической болезни Крейтцфельда—Якоба (клинический случай)

Описан клинический случай пациентки, находившейся на стационарном лечении в отделении неврологии № 1 Днепропетровской областной клинической больницы имени И.И. Мечникова, у которой был прижизненно достоверно верифицирован диагноз одного из редких заболеваний центральной нервной системы — болезни Крейтцфельда—Якоба. Это прионное нейродегенеративное заболевание, также известное как трансмиссивная спонгиозная энцефалопатия, поражающее млекопитающих и в частности людей, характеризующееся быстро прогрессирующей деменцией, двигательными нарушениями и приводящее к летальному исходу. Обобщены данные литературы относительно прионных заболеваний головного мозга, прионных белков, их роли в организме человека, в частности как возбудителей группы заболеваний. Приведены сведения об эпидемиологии болезни Крейтцфельда—Якоба, которая встречается чаще других прионных болезней, современные взгляды на патогенез этих заболеваний, рассмотрена их классификация, детально описана клиническая картина болезни Крейтцфельда—Якоба. Освещены методы дополнительного исследования, которые могут быть использованы для диагностики данного заболевания, и изменения, которые могут быть выявлены с помощью этих методов. Особое внимание уделено исследованию ликвора с целью выявления определенных протеинов, которые могут быть маркерами прионного поражения головного мозга, и их роли в диагностике этих болезней. На примере клинического случая освещены характерное течение, клиническая картина заболевания и применение упомянутых лабораторных диагностических методик, позволивших верифицировать заболевание при жизни пациента.

Ключевые слова: прионные заболевания, белок, протеин 14—3-3, деменция, миоклонии.

Больная Крейтцфельда—Якоба (БКЯ) — прионное нейродегенеративное заболевание, также известное как трансмиссивная спонгиозная энцефалопатия, поражающее как людей, так и других млекопитающих, характеризующееся быстро прогрессирующей деменцией, двигательными нарушениями и приводящее к летальному исходу [10, 15, 22].

Термин «прион» был введен S. B. Prusiner в 1982 г. и происходит от понятия «белковоподобная инфекционная частица». Человеческий прионный белок преимущественно экспрессируется в нервной системе, однако также встречается во многих других тканях организма [8, 9]. Он кодируется геном *PrP*, который расположен на коротком плече

20-й хромосомы, и до посттранскрипционной модификации состоит из 253 аминокислот [8, 17]. Функция прионов на данном этапе развития науки окончательно не ясна, однако они могут принимать участие в процессах долгосрочной памяти [10, 16]. Человеческий прионный белок существует в разных изоформах: нормальный прионный белок обозначают как PrP^C, а патологический — как PrP^{Sc}.

Прионы — единственные известные патогенные микроорганизмы, лишённые нуклеиновых кислот. PrP^C содержит большое количество α -спиралей и немного — β -спиралей, а PrP^{Sc} состоит из небольшого количества α -спиралей и большого числа β -структур. Причиной прионных заболеваний является накопление PrP^{Sc}, конформационно отличающегося от своего предшественника PrP^C. Штаммы прионов проявляют разные эпигенетиче-

© С. О. Макаров, Ю. В. Букреева, В. И. Пашковский, О. В. Погорелов, 2019

ски унаследованные биологические свойства. Иными словами, PrP^{Sc} может существовать в виде большого количества конформаций, большинство из которых определяют фенотип болезни [9, 16].

Прионные заболевания у людей встречаются крайне редко: в 1—2 случаях на 1 млн населения в год [17]. БКЯ — наиболее частое прионное заболевание у людей. Выделяют спорадические, инфекционные и наследственные формы болезни [16].

Классификация прионных заболеваний у людей

Спорадические (идиопатические) прионные заболевания — возникают спонтанно, факторы риска не известны.

- Спорадическая БКЯ
- Спорадическая фатальная инсомния
- Варибельная протеазо-чувствительная прионопатия

Приобретенные (инфекционные) прионные заболевания — передающиеся путем контакта с зараженными тканями или хирургическими инструментами, зачастую ассоциированы с хирургическими вмешательствами или другими медицинскими процедурами.

- Антропогенного происхождения:
 - ятрогенная БКЯ (в результате медицинских процедур);
 - Куру
- Животного происхождения (от крупного рогатого скота):

Семейные (наследственные или генетические) прионные заболевания — имеются случаи заболевания у родственников или у заболевших определяют мутации в генах, ассоциированных с развитием БКЯ.

- Генетически обусловленная БКЯ;
- Синдром Gerstmann — Sträussler — Scheinker;
- Фатальная семейная инсомния.

В 85 % случаев прионных заболеваний у людей имеют место спорадические формы, в 10—15 % — наследственные [10]. Наиболее распространенными наследственными прионными заболеваниями являются семейная БКЯ и фатальная инсомния, обусловленные мутациями в гене PrP. Менее 1 % случаев прионных заболеваний у людей имеют инфекционную природу [1, 16].

Эпидемиология

БКЯ встречается в разных странах [16, 24]. Количество смертей от данного заболевания составляет примерно 1 случай на 10 тыс. смертей [11, 20]. Средний возраст начала заболевания — от 55 до 75 лет. У большинства заболевших (около 90 %) летальный исход наступает в течение года после начала заболевания [13, 16, 23]. Средняя продолжительность жизни после дебюта БКЯ составляет 4,5 мес [13].

Патогенез

Путем ограниченного протеолиза PrP^{Sc} продуцируется небольшая протеаза-резистентная молекула PrP 27-30, состоящая приблизительно из 142 аминокислот. PrP^C полностью гидролизруется при тех же условиях. При наличии детергента PrP 27-30 полимеризуется в амилоид. Прионные стержни, сформированные путем ограниченного протеолиза и экстракции детергента, неотличимы от филаментов, создающих амилоидные бляшки в центральной нервной системе (ЦНС) [5, 16].

Все прионные белки самореплицируются и являются протеазо-резистентными, что делает их стойкими к разрушению. Попадая в клетки мозга, PrP^{Sc} меняет структуру PrP^C, который также приобретает свойства патологического, становится нефункциональным и заразным для других нормальных белков. Этот процесс протекает с неуклонной прогрессией. Погибшие нейроны являются источниками PrP^{Sc}, что вызывает поражение все большего количества нормальных мозговых клеток. Совокупность накапливающегося PrP^{Sc} приводит к атрофии мозговой ткани и спонгиформной энцефалопатии [10, 16].

Клиническая картина

БКЯ была впервые описана немецким неврологом Hans Gerhard Creutzfeldt в 1920 г.. Вскоре после этого заболевание также описал Alfons Maria Jakob. Клиническая картина классической БКЯ характеризуется быстро прогрессирующим течением и уже через нескольких месяцев после дебюта заболевания у пациентов развивается акинетический мутизм [2, 5]. В настоящее время БКЯ классифицируют по молекулярным, фенотипическим и клиническим признакам. Классический тип болезни проявляется характерной триадой симптомов: когнитивная дисфункция, миоклонии и периодические островолновые комплексы на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [12, 22]. Разные типы заболевания имеют патогномичные клинические и ЭЭГ-признаки.

Клинические и электроэнцефалографические признаки типов болезни Крейтцфельда — Якоба

Классический тип/Миоклонический тип:

- острая прогрессирующая когнитивная дисфункция;
- в течении нескольких месяцев после манифестации заболевания развивается акинетический мутизм;
- на ранних стадиях заболевания появляются миоклонии и периодические островолновые комплексы на ЭЭГ.

Тип Гейденгайна:

- характеризуется зрительными нарушениями, такими как *visus defigurata*, нарушением цветовосприятия, корковой слепотой и синдромом Антона (отсутствие осознания слепоты);

- острая когнитивная дисфункция и другие нейропсихологические нарушения с прогрессирующими впоследствии миоклониями;
- периодические островолновые комплексы на ЭЭГ, более выраженные в затылочной коре.

Тип Броунелла — Оппенгеймера/атактический вариант:

- характеризуется в дебюте заболевания мозжечковыми симптомами, в последующем развивается прогрессирующая деменция;
- в большинстве случаев на ЭЭГ не отмечались периодические островолновые комплексы.

Таламическая дегенерация/Спорадическая фатальная инсомния:

- характеризуется психиатрическими симптомами, вегетативной дисфункцией и расстройствами сна;
- на ЭЭГ отмечается медленный основной ритм без периодических островолновых комплексов и без выраженных клинически миоклоний.

Амиотрофическая форма:

- характеризуется выраженными мышечными атрофиями. Встречается очень редко.

Ранними признаками заболевания являются изменения психики и поведения, потеря памяти, неустойчивость при ходьбе, миоклонии и зрительные расстройства [22].

Миоклонии, характерный признак БКЯ, представляют собой нерегулярные кратковременные судорожные подергивания мышц. Поражение моторной коры или пирамидных путей в первую очередь вовлекает в патологический процесс мышцы с большим корковым представительством, в частности мышцы конечностей и лица, с течением патологического процесса, миоклонии затрагивают все группы мышц [14].

В течении классического типа БКЯ выделяют три стадии [5, 10, 15]. На первой стадии у пациентов отмечают неспецифические симптомы, такие как утомляемость, неустойчивость, головокружение, снижение повседневной активности, тревожность, депрессия, зрительные нарушения и расстройства памяти. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) на данном этапе могут быть выявлены гиперинтенсивные участки в области коры больших полушарий и стриатума [7].

На второй стадии БКЯ когнитивная дисфункция быстро усугубляется. Контакт с пациентом становится затруднительным, появляются миоклонии. Прогрессирует нарушение походки, пациент становится прикованным к постели. При неврологическом осмотре выявляют разные нарушения (параличи, афазия, апраксия, чувствительные нарушения, оживление сухожильных рефлексов, появление патологических рефлексов, мозжечковая атаксия, мышечная ригидность, дистония, паратония). При проведении ЭЭГ отмечают периодические островолновые комплексы.

Третья стадия заболевания характеризуется прогрессированием симптомов до развития акинетического мутизма. У пациента развиваются декортикационная ригидность и тетраплегия со сгибательными контрактурами. Миоклонии, периодические островолновые комплексы на ЭЭГ и очаги гиперинтенсивности на МР-снимках постепенно уменьшаются и со временем исчезают [7, 10, 14]. Пациенты в большинстве случаев погибают от инфекции, аспирационной пневмонии, дыхательной недостаточности или полиорганной недостаточности. Термин «акинетический мутизм», применяемый для характеристики клинической картины при БКЯ, отличается от аналогичного термина, используемого при других неврологических расстройствах. Акинетический мутизм при БКЯ характеризуется отсутствием произвольных движений и способности к продуктивной речи, однако это состояние может быть ассоциировано с наличием у пациента непроизвольных движений, таких как миоклонии, вздрагивание, дистония и судороги, а также с продукцией невнятных, бессмысленных звуков по типу стоны [7, 9, 11, 12].

Диагностика

БКЯ не имеет четкой типической клинической картины, поэтому постановка диагноза часто вызывает трудности у клиницистов. В первую очередь необходимо исключить другие неврологические расстройства и заболевания, которые могут сопровождаться схожими симптомами (субарахноидальное кровоизлияние, энцефалит, менингит, ишемический инсульт, сосудистая деменция, опухоли мозга, паранеопластические неврологические нарушения), и неприонные формы деменции, такие как болезнь Альцгеймера [5, 6, 13].

В настоящее время гистологическое исследование биоптата мозга признано золотым стандартом диагностики БКЯ [15, 22]. Тем не менее своевременно выполнить биопсию мозга удастся не всегда. К тому же, учитывая, что результат исследования биоптата мозговой ткани не влияет на течение заболевания и тактику лечения, риски могут превысить ожидания. Как правило, диагноз БКЯ устанавливают на основании клинических признаков, данных ЭЭГ, МРТ и анализа цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) на наличие характерного белка 14-3-3 [14].

Методика определения в ЦСЖ протеина 14-3-3 разработана Национальным институтом неврологических расстройств и инсульта (NINDS). Чувствительность метода для подтверждения классического типа БКЯ составляет 92—96 % [2, 4]. Однако повышенный уровень протеина 14-3-3 может быть признаком острого нейронального поражения, не обязательно обусловленного прионной инфекцией [6]. Следовательно, наличие белка 14-3-3 в ЦСЖ само по себе не является достоверным критерием установления диагноза БКЯ. Некото-

рые исследователи [3, 4] рекомендуют проводить анализ ЦСЖ на наличие τ -протеина, который также является лабораторным критерием диагностики БКЯ. Чувствительность наличия τ -протеина при классическом типе БКЯ составляет 81 %, специфичность — 86 % [2, 4]. Комбинация в ликворе белка 14-3-3 и τ -протеина позволяет в 91 % случаев прогнозировать наличие БКЯ [2]. Лабораторные тесты, как правило, выполняют после того, как у пациента выявляют клинические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные признаки БКЯ [3, 7, 13]. С учетом клинических, электроэнцефалографических, нейровизуализационных и лабораторных признаков БКЯ выделены диагностические критерии БКЯ [2, 15].

Диагностические критерии болезни Крейтцфельдта — Якоба (WHO, 1998)

Возможная болезнь

- *Клинические признаки*
Прогрессирующая деменция и как минимум два из четырех признаков:
 - миоклонии;
 - зрительные или мозжечковые нарушения;
 - пирамидные или экстрапирамидные нарушения (тонус по типу зубчатого колеса);
 - акинетический мутизм (невозможность движений и речевого контакта, минимальная ответная реакция на раздражение, глаза при этом открыты)
- *Инструментальные и лабораторные методы исследования*
Отсутствие положительного результата в трех дополнительных исследованиях (ЭЭГ, МРТ, анализ ликвора)
- *Дополнительные критерии*
 - длительность заболевания более двух лет;
 - при проведении рутинных исследований не выявлено признаков иного альтернативного заболевания, проявляющегося схожими симптомами

Вероятная болезнь

- *Клинические признаки*
Быстро прогрессирующая деменция и как минимум два из четырех признаков:
 - миоклонии;
 - зрительные или мозжечковые нарушения;
 - пирамидные или экстрапирамидные нарушения (тонус по типу зубчатого колеса);
 - акинетический мутизм
- *Инструментальные и лабораторные методы исследования*
Положительный результат как минимум одного из приведенных ниже исследований:
 - ЭЭГ: периодические островолновые комплексы;
 - исследование ликвора: положительный анализ на Р 14-3-3;
 - МРТ: патологический повышенный сигнал от

хвостатого ядра и/или скорлупы в режиме FLAIR

- *Дополнительные критерии*
 - при проведении рутинных исследований не выявлено признаков иного альтернативного заболевания, проявляющегося схожими симптомами

Достоверная болезнь

- Исследование образцов мозговой ткани стандартными нейропатологическими техниками и/или иммунохимическими методами и/или методом Вестерн-блоттинга с подтверждением наличия протеаза-резистентной PrP и/или прион-ассоциированных фибрилл

Индукционная вибрацией конверсия в режиме реального времени (RT-QuIC) — недавно описанная лабораторная методика для определения в ликворе PrP^{Sc} [1]. Чувствительность теста составляет 80—90 %, специфичность теста — 100 %, что дает ему явное преимущество перед методами определения τ -протеина и протеина 14-3-3 [1, 18].

Использование методики RT-QuIC на субстрате мазков из слизистой носа выявило чувствительность 97 % и специфичность 100 % [18]. Поскольку данная методика не является инвазивной по сравнению с люмбальной пункцией, в ближайшее время она должна стать частью стандарта для диагностики БКЯ.

Лечение

Несмотря на достижения в понимании этого заболевания, прогноз остается неутешительным: БКЯ — неизлечимая болезнь. Основные направления лечения — симптоматическое и поддерживающее, например, применение клоназепама для уменьшения миоклоний. Статистически существенное улучшение когнитивных функций в группе из 28 пациентов с БКЯ наблюдали при применении флуопиртина, но это единственное исследование, описанное в литературе, сообщающее об улучшении у пациентов с БКЯ на фоне медикаментозного лечения [19]. Цель терапии в будущем — предотвращение преобразования PrP^C в PrP^{Sc}.

В настоящее время проводят исследования применения медикаментозной терапии при БКЯ, в частности, доксицилина, такролимуса, пентозан полисульфата, хлорпромазина и флупертина. Продолжаются исследования по разработке вакцины от БКЯ [6, 10, 24].

Важным ресурсом для пациентов и семей, столкнувшихся с БКЯ, является Организация по борьбе с БКЯ (Creutzfeldt-Jakob Disease Foundation), созданная для поддержки пациентов, их родственников и для медицинских работников и исследователей.

Клинический случай

Пациентка О., 1954 года рождения, поступила на лечение в отделение неврологии № 1 Днепро-

петровской областной клинической больницы имени И. И. Мечникова 01.12.2015 г. с жалобами на головокружение, шаткость при ходьбе, ухудшение памяти, снижение концентрации внимания. Согласно анамнестическим данным, собранным со слов пациентки и родственников, известно, что первые признаки заболевания начали отмечать в ноябре 2015 г. (за месяц до госпитализации) в виде рассеянности, ухудшения памяти, трудностей в выполнении ежедневных бытовых функций, ухудшения общего самочувствия, которые связывали с повышением артериального давления на фоне перенесенного психоэмоционального стресса. Значительное ухудшение состояния зафиксировано 24.11.2015 г., когда возникло интенсивное головокружение, шаткость при ходьбе, отмечена дезориентация в пространстве. Обратилась за медицинской помощью.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка росла и развивалась соответственно возрасту. Перенесенные черепно-мозговые травмы, инфекции, передающиеся половым путем, туберкулез и ВИЧ-инфекцию отрицает. Вредных привычек нет. На производстве контакт с вредными веществами отрицает (работает врачом-кардиологом). Из перенесенных заболеваний: острые респираторные вирусные инфекции (не чаще 2 раз в год). Состоит на учете у кардиолога по поводу гипертонической болезни 2 стадии III степени. Регулярно принимает гипотензивную и дезагрегантную терапию.

При поступлении в соматическом статусе обращало внимание повышение цифр артериального давления (до 150/100 мм рт. ст.). Неврологический статус: сознание ясное, ориентирована в месте, времени и собственной личности, снижена критика к своему состоянию, речевых расстройств нет; черепно-мозговые нервы: обоняние сохранено, острота зрения и зрительные поля не нарушены; глазные щели D = S, зрачки D = S, фотореакции не изменены. Объем активных движений глазных яблок не ограничен; недостаточность конвергенции с обеих сторон; отмечается стойкий горизонтальный нистагм в крайних отведениях, диплопии нет; лицо симметричное; язык по средней линии, *Uvula* не отклонена, мягкое небо фонировано; глоточный рефлекс, рефлекс с мягкого неба сохранены; рефлекс орального автоматизма отрицательны; точки выхода ветвей тройничного нерва безболезненны при пальпации; объем активных движений в конечностях не ограничен; мышечная сила в конечностях D = S и равна 5 баллам; сухожильные и периостальные рефлексы с конечностей D = S, живые; патологические стопные и кистевые рефлексы с конечностей, клonusы не вызываются; мышечный тонус D = S, не изменен; координаторные пробы выполняет неточно, с мимоподпаданием с обеих сторон; в позе Ромберга отмечается шаткость; расстройств чувствительности не выявлено; менингеальные симптомы отрицательны; функции

тазовых органов не нарушены; оценка когнитивного статуса по MMSE — 26 баллов, Монреальская когнитивная оценка (MoCA) — 25 баллов.

На момент поступления выполнено обследование: МРТ головного мозга (24.11.2015), по данным которого выявлено мелкоочаговое диффузное поражение вещества головного мозга. Данную МР-картину трактовали как поражение головного мозга сосудистого генеза. Учитывая вышеизложенное, пациентке был установлен диагноз «Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия», начато соответствующее лечение. 04.12.2015 г. пациентке было повторно проведено МРТ головного мозга, по результатам которого не было обнаружено динамики в радиологической картине, однако было рекомендовано проведение дифференциальной диагностики между сосудистым и воспалительным характером процесса.

На 7-й день нахождения в стационаре отмечена отрицательная динамика в состоянии пациентки, проявлявшаяся ухудшением когнитивных функций (MMSE — 20 баллов, MoCA — 18 баллов) с присоединением миоклоний. Учитывая стремительное нарастание симптоматики, принято решение продолжить диагностический поиск с целью проведения дифференциальной диагностики с энцефалитом (вероятно, вирусной либо аутоиммунной природы). Также было принято решение о начале терапии *ex juvantibus* ацикловиром в дозе 750 мг в виде внутривенных инфузий каждые 8 ч, метилпреднизолоном в дозе 125 мг в виде внутривенных инфузий и внутривенными иммуноглобулинами 5 % раствор по 500 мл.

Выполнены следующие обследования: анализ крови для определения антител *Toxoplasma gondii* (11.12.2015), титр антител — меньше 0,013 (отрицательный результат), антинуCLEARные антитела (03.12.2015) — не выявлены, антитела к кардиолипину (03.12.2015) — отрицательные, уровень гомоцистеина (03.12.2015) — 15,86 мкмоль/л (результат, незначительно превышающий верхнюю границу нормы), определение ДНК цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (03.12.2015): ДНК ЦМВ не выявлены, ДНК ВЭБ — выявлены, меньше двух копий (клинически незначимый результат). В общем анализе СЦЖ не обнаружено отклонений. Анализ крови на антитела к ВИЧ — отрицательный. Исследование СЦЖ методом ПЦР (16.12.2015) с целью обнаружения ДНК *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis complex*, *M. pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, вируса простого герпеса 1 и 2 типа, ВЭБ, ЦМВ, энтеровирусов — не выявлено. Выполнение ЭЭГ не представлялось возможным из-за постоянных миоклонических подергиваний и, как следствие, наличия артефактов на пленке. Несмотря на проводимую терапию, в состоянии пациентки наблюдали отрицательную динамику: усугубление когни-

тивного дефіцита (MMSE — 19 баллов, MoCA — 16 баллов), присоединение умеренного тетрапареза по центральному типу, усиление выраженности миоклоний.

30.12.2015 г. отмечено резкое значительное ухудшение состояния пациентки: на фоне нарастания неврологической симптоматики присоединилось нарушение витальных функций (дыхания), развился генерализованный эпилептический приступ, в связи с чем пациентка была переведена в отделение анестезиологии и интенсивной терапии № 2. Имеющиеся МРТ-снимки были проанализированы радиологами Института нейрохирургии имени акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины и клиники неврологии «Висбаден» (Германия). По результатам обсуждения на основании выявленных зон гиперинтенсивного сигнала от определенных областей коры и базальных ядер в T2-режиме (рисунок) была заподозрена воспалительно-инфекционная природа поражения, предположительно, вызванная *Legionella pneumophila* и *Listeria*. В связи с этим было рекомендовано дальнейшее обследование (бактериальный посев гемокультуры, анализ на антитела к *Legionella pneumophila* и *Listeria*, а также коррекция терапии (антибактериальная терапия — левофлоксацин в дозе 500 мг внутривенно капельно).

Анализ крови на выявление антител к NMDA-рецепторам (04.01.2016) — отрицательный. Анализ крови на определение антинейрональных антител паранеопластического генеза (04.01.2016) — не выявлены. Однако обнаружен повышенный

уровень τ -протеина (49,3 нг/л), β -амилоида (649 нг/л) и белка S-100 (10,5 мг/л). в связи с чем был сделан вывод о наличии у пациентки деменции альцгеймеровского типа, обусловленной, предположительно, деменцией с тельцами Леви. Учитывая такую трактовку диагноза, терапия была скорректирована: отменена противовирусная терапия (ацикловир), уменьшена доза глюкокортикостероидов до 12 мг дексаметазона в сутки, продолжена антибактериальная терапия. С целью купирования миоклоний вводили диазепам. Несмотря на коррекцию лечения в состоянии пациентки наблюдали отрицательную динамику: отмечено снижение уровня сознания, выросла ригидность, присоединились генерализованные эпилептические тонико-клонические приступы и нарушение дыхания. Учитывая неуклонное прогресирование неврологического дефицита, неоднозначные результаты дополнительных исследований, а также отсутствие эффекта от проводимой антибактериальной, противовирусной и иммуномодулирующей (внутривенные иммуноглобулины) и иммуносупрессивной (глюкокортикостероиды) терапии, было принято решение о проведении телемедицинской конференции с участием профессора, доктора медицинских наук У. Майдинг-Ламаде (больница Нордвест, клиника неврологии, г. Франкфурт-на-Майне, Германия). По итогам конференции выдвинуто предположение о прионной природе поражения головного мозга, в связи с чем диагностический поиск был продолжен: принято решение о проведении анализа ЦСЖ на определение уровня протеина 14-3-3 (маркер прионного поражения головного мозга), нейронспецифической энолазы (в г. Геттинген, Германия). По результатам упомянутых обследований (17.02.2016) установлен повышенный уровень протеина 14-3-3 и нейронспецифической энолазы (96,9 нг/мл). Учитывая клиническую картину заболевания и результаты исследования установлен клинический диагноз «Губчатая энцефалопатия Крейтцфельда — Якоба». В дальнейшем пациентка получала симптоматическое лечение и респираторную поддержку.

03.03.2018 г. в состоянии отмечена резкая отрицательная динамика: возникли проявления острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. Несмотря на проводимые реанимационные мероприятия в тот же день была зарегистрирована смерть пациентки.

Патологоанатомическое и патогистологическое исследования не проводили по настоянию родственников пациентки из-за религиозных убеждений.

Обсуждение

В описанном случае имели место типичное для БКЯ начало заболевания, его клиническая картина и течение. Заболевание манифестировало явлениями когнитивных расстройств, которые не беспокоили пациентку, но были замечены родст-

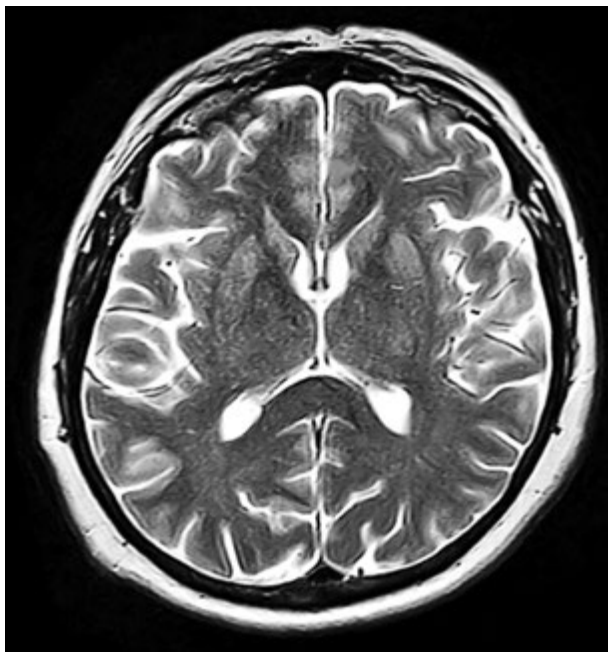


Рисунок. МР-томограмма в режиме T2-взвешенного изображения. Отмечаются зоны гиперинтенсивного сигнала в теменно-затылочной области коры с двух сторон, хвостом ядра и скорлупе с двух сторон

венниками. Суб'єктивно пацієнтка пред'являла скарги лише на головокружіння несистемного характеру та загальну слабкість. На момент поступлення в клініку в клінічній картині пацієнтки преобладала когнітивна дисфункція, що в поєднанні з виявленою соматичною патологією (пацієнтка довго страдала гіпертонічною хворобою) та результатами на момент госпіталізації магнітно-резонансного дослідження головного мозку, згідно з якими було виявлено мелкоочагове ураження білого речовини півкуль, дало підставу трактувати стан пацієнтки як проявлення хронічної ішемії головного мозку.

Однак швидкість наростання когнітивного дефіциту, а також результати повторного МР-дослідження головного мозку стали приводом для більш глибокого діагностичного пошуку для виключення запальної природи ураження головного мозку інфекційного або аутоімунного (в тому числі паранеопластичного) генезу. В подальшому в стані пацієнтки відзначено негативну динаміку (наростання когнітивних розладів до ступеня важкої деменції, приєднання гіперкінетичного синдрому в формі миоклоній, генералізованих епілептичних приступів, порушення життєвих функцій та зниження рівня свідомості), що в поєднанні з відсутністю ефекту від проводимої терапії та негативними результатами обстеження (за виключенням підвищеного рівня β -амілоїда, білка S-100 та τ -протеїна) привело до версії про прионну патологію. Для верифікації даного діагнозу було проведено дослідження ЦСЖ методом імуноферментного аналізу, за результатами якого виявлено підвищення рівня нейронспецифіч-

ної ендолази та протеїна 14-3-3. Однак зазначені маркери не є патогномічними для БКЯ, оскільки можуть бути виявлені в ЦСЖ та при інших захворюваннях головного мозку (цереброваскулярних та запальних). Рішальним в даному випадку було поєднання характерної клінічної картини, перебігу захворювання та підвищеного рівня протеїна 14-3-3 та τ -протеїна, що є специфічним для БКЯ.

Висновки

Прионні захворювання ЦНС є виключно рідким явищем в неврологічній практиці в світі та в Україні зокрема. Однак, незважаючи на низьку поширеність, неврологам слід бути обережними в плані даної патології в разі швидкопрогресуючої деменції, яка супроводжується ознаками мультисистемного ураження головного мозку. В нашій країні, де існує місце гіпердіагностики цереброваскулярних захворювань загалом, рідкісні випадки хвороби Крейтцфельда—Якоба перебігають частіше зазвичай швидкопрогресуючої судинної деменції або хвороби Альцгеймера. Цьому також сприяє відсутність специфічних для хвороби Крейтцфельда—Якоба ознак на магнітно-резонансній томограмі головного мозку. Виявлені зміни можуть трактуватися як осередки судинного походження. Слід пам'ятати також про можливість виконання аналізу ліквору для визначення рівня протеїна 14-3-3 та τ -протеїна, поєднання яких на фоні характерної клінічної картини та даних нейровізуалізаційного дослідження дозволяють говорити про достовірний діагноз хвороби Крейтцфельда—Якоба.

Конфлікт інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, збір та обробка матеріалу — С. М., Ю. Б., В. П.; написання тексту — С. М., Ю. Б.; редактування — А. П.

Література

- Atarashi R., Satoh K., Sano K. et al. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion // *Nat. Med.* — 2011. — Vol. 17. — P. 175—178.
- Brown P., Brunk C., Budka H., Cervenakova L., Collie D., Green A. WHO Manual for Surveillance of Human Transmissible Spongiform Encephalopathies including Variant Creutzfeldt-Jakob Disease. — Geneva: World Health Organization, Communicable Disease Surveillance and Response, 2003.
- Bucelli R. C., Ances B. M. Diagnosis and evaluation of a patient with rapidly progressive dementia // *Mo Med.* — 2013. — Vol. 110(5). — P. 422—428.
- Castellani R. J., Colucci M., Xie Z. et al. Sensitivity of 14-3-3 protein test varies in subtypes of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease // *Neurology.* — 2004. — Vol. 63. — P. 436—442.
- Caverzasi E., Mandelli M. L., DeArmond S. J. et al. White matter involvement in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease // *Brain.* — 2014. — Vol. 137 (Pt 12). — P. 3339—3354.
- Chitravas N., Jung R. S., Kofskey D. M. et al. Treatable neurological disorders misdiagnosed as Creutzfeldt-Jakob disease // *Ann. Neurol.* — 2011. — Vol. 70(3). — P. 437—444.
- Gao T., Lyu J. H., Zhang J. T. et al. Diffusion-weighted MRI findings and clinical correlations in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease // *J. Neurol.* — 2015. — Vol. 262. — P. 1440—1446.
- Head M. W. Human prion diseases: molecular, cellular and population biology // *Neuropathology.* — 2013. — Vol. 33. — P. 221—236.
- Head M. W., Ironside J. W., Ghetti B. et al. Prion disease. Greenfield's // *Neuropathology.* — 2015. — Vol. 2. — P. 1016—1086.
- Iwasaki Y. Creutzfeldt-Jakob disease // *Neuropathology.* — 2017. — Vol. 37. — P. 174—188. Doi:10.1111/neup.12355.
- Iwasaki Y., Akagi A., Mimuro M., Kitamoto T., Yoshida M. Factors influencing the survival period in Japanese patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease // *J. Neurol. Sci.* — 2015. — Vol. 357. — P. 63—68.
- Iwasaki Y., Tatsumi S., Mimuro M. et al. Relation between clinical findings and progression of cerebral cortical pathology in MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: proposed staging of cerebral cortical pathology // *J. Neurol. Sci.* — 2014. — Vol. 341. — P. 97—104.13. Mader E. C., El-Abassi R., Villemarette-Pittman

- N.R., Santana-Gould L., Olejniczak P.W. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with focal findings: caveats to current diagnostic criteria // *Neurol. Int.* — 2013. — Vol. 5 (1).
14. Mahale R.R., Javali M., Mehta A. et al. A study of clinical profile, radiological and electroencephalographic characteristics of suspected Creutzfeldt-Jakob disease in a tertiary care centre in South India // *J. Neurosci. Rural Pract.* — 2015. — Vol. 6 (1). — P. 39—50.
 15. Manix M., Kalakoti P., Henry M., Thakur J. et al. Creutzfeldt-Jakob disease: updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy // *Neurosurg. Focus.* — 2015 Nov. — Vol. 39 (5). — P. E2. Doi: 10.3171/2015.8.
 16. National Institutes of Health/National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Creutzfeldt-Jakob Disease Fact Sheet. www.ninds.nih.gov/disorders/cjd/detail_cjd.htm.
 17. National Prion Disease Pathology Surveillance Center. <http://case.edu/med/pathology/centers/npdpssc/index.html>.
 18. Orrù C.D., Groveman B.R., Hughson A.G. et al. RT-QuIC Assays for prion disease detection and diagnostics // *Methods Mol Biol.* — 2017. — N 1658. — P. 185—203.
 19. Otto M., Cepek L., Ratzka P., Doehlinger S. et al. Efficacy of flupir-
 - tine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study // *Neurology.* — 2004. — Vol. 62 (5). — P. 714—718.
 20. Sandberg M.K., Al-Doujaily H., Sharps B. et al. Prion neuropathology follows the accumulation of alternate prion protein isoforms after infective titer has peaked // *Nat. Commun.* — 2014. — Vol. 5. — P. 43—47.
 21. Stoeck K., Sanchez-Juan P., Gawinecka J. et al. Cerebrospinal fluid biomarker supported diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease and rapid dementias: a longitudinal multicentre study over 10 years // *Brain.* — 2012. — Vol. 135. — P. 3051—3061.
 22. Vacca VM. Jr. CJD: Understanding Creutzfeldt-Jakob disease // *Nursing.* — 2016. — Vol. 46 (3). — P. 36—42
 23. Yang H., Gregori L., Asher D.M., Epstein J.S., Anderson S.A. Risk assessment for transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by transfusion of red blood cells in the United States // *Transfusion.* — 2014. — Vol. 54 (9). — P. 2194—2201.
 24. Zerr I., Kallenberg K., Summers D.M. et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease // *Brain.* — 2009. — Vol. 132 (Pt 10). — P. 2659—2668.

С. О. МАКАРОВ¹, Ю. В. БУКРЕЄВА¹, В. І. ПАШКОВСЬКИЙ², О. В. ПОГОРЕЛОВ¹

¹ ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

² Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова, Дніпро

Класичний тип спорадичної хвороби Крейтцфельда—Якоба (клінічний випадок)

Описано клінічний випадок пацієнтки, яка перебувала на стаціонарному лікуванні у відділенні неврології № 1 Дніпропетровської обласної клінічної лікарні імені І. І. Мечникова, у якій прижиттєво достовірно верифіковано діагноз одного з рідкісних захворювань центральної нервової системи — хвороби Крейтцфельда—Якоба. Це пріонне нейродегенеративне захворювання, також відоме як трансмісивна спонгіформна енцефалопатія, котра вражає ссавців і зокрема людей, характеризується швидким прогресуванням деменції, рухових порушень та призводить до летального наслідку. Узагальнено дані літератури щодо пріонних захворювань головного мозку, пріонних білків, їх ролі в організмі людини, зокрема як збудників групи захворювань. Наведено відомості про епідеміологію хвороби Крейтцфельда—Якоба, яка трапляється частіше за інші пріонні захворювання, сучасні погляди на патогенез цих захворювань, розглянуто їх класифікацію, детально описано клінічну картину хвороби Крейтцфельда—Якоба. Висвітлено методи додаткового дослідження, які можуть бути використані для діагностики цього захворювання, і зміни, котрі можуть бути виявлені за допомогою цих методів. Особливу увагу приділено дослідженню ліквору з метою виявлення окремих протеїнів, які можуть бути маркерами пріонного ураження головного мозку, та їх ролі в діагностиці цих хвороб. На прикладі клінічного випадку висвітлено характерний перебіг, клінічну картину захворювання та використання зазначених лабораторних діагностичних методик, що дало змогу верифікувати захворювання за життя пацієнта.

Ключові слова: пріонні захворювання, білок, протеїн 14-3-3, деменція, міоклонії.

S. O. MAKAROV¹, YU. V. BUKREIEVA¹, V. I. PASHKOVSKIY², O. V. POGORIELOV¹

¹SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro

²Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital n. a. I. I. Mechnikov, Dnipro

Classical type of sporadic Creutzfeldt—Jakob disease (clinical case)

The article describes in detail the clinical case of a patient who was hospitalized in the Department of Neurology N 1 of the Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital n. a. I. I. Mechnikov. Her diagnosis was verified as one of the rare diseases of the central nervous system, Creutzfeldt—Jakob disease. It is a prion neurodegenerative disease, also known as transmissible spongiform encephalopathy, that affects animals as well as people. Rapidly progressive dementia, motor disorders and lethal outcome are typical for the disease. The literature review is suggested in the paper concerning prion brain disease, prion proteins, their effect on human organism as triggers of some diseases. The paper outlines some information about disease epidemiology, that occurs more often than other prion diseases, modern theories on pathogenesis of these diseases, classification, detailed picture of clinical case of Creutzfeldt-Jakob disease. We identified methods of additional investigation which can be used for the diagnosis of the disease and changes that may arise due to these methods. Particular attention is paid to liquor investigation to identify separate proteins that can be used as markers of prion brain impairment and their role in diagnostics of the disease. By the example of the case we have demonstrated the typical progress, clinics and application of mentioned methods that provides us with verification of the disease when patient is alive.

Key words: prion diseases, protein, protein 14-3-3, dementia, myoclonias.



К. В. АНТОНЕНКО¹, Н. В. СИРОТА², Л. О. ВАКУЛЕНКО²,
О. В. КУЦЕНКО², Т. О. ЩИРСЬКИЙ¹

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

² Олександрівська клінічна лікарня, Київ

Загадкова хвороба порфірія: тяжкість установадження діагнозу. Аналіз клінічного випадку порфірійної полінейропатії

Короткий огляд присвячено опису взаємозв'язку клінічної картини порфірії та зображенню вампірів у літературі. Порфірія — це група спадкових захворювань, зумовлених порушенням синтезу гему, з підвищенням рівня його попередників у крові та сечі. Найхарактернішими для опису вампірів у літературі є клінічні вияви природженої еритропоетичної порфірії. Найчастіша та найтяжча форма — гостра переміжна порфірія. Тріада симптомів (судоми, гострий абдомінальний біль та гіпонатріємія) у молодих жінок нерідко свідчить на користь захворювання. Під час гострого нападу в більшості пацієнтів розвиваються різні психічні розлади. Небезпечним ускладненням порфірії є розвиток моторної аксональної або аксонально-демієлізуювальної полінейропатії. Чітким маркером гострих атак порфірії є виділення сечі різних відтінків червоного кольору. Механізм ураження нервової системи остаточно не вивчено. Вогнищеве ураження головного мозку при порфірії не є специфічним. Лабораторним підтвердженням порфірії є підвищена екскреція із сечею амінолевулінової кислоти, порфобіліногену, уропорфірину та копропорфірину. Наведено власне клінічне спостереження хворої з порфірійною полінейропатією та динамічне спостереження за пацієнткою протягом одного року. Зняття гострого нападу специфічними препаратами гемі, призначення вуглеводної дієти в гострий період захворювання з фізичною реабілітацією пацієнта у відновний період сприятиме відновленню втрачених функцій. Важливе значення має ознайомлення пацієнта з порфіриногенними препаратами та зміна способу життя.

Ключові слова: порфірія, вампіризм, полінейропатія.

Зображення вампірів у фольклорі, книгах і фільмах наводили страх на людей, полонили уяву та породжували домисли і слухи протягом століть. Блідий колір шкіри, відраза до часника та сонячного світла були рисами, притаманними вампірам [3]. Є публікації, які демонструють взаємозв'язок клінічної картини спадкового захворювання порфірії та клінічних описів вампірів, найвідомішим з яких був трансильванський граф Дракула [3, 10].

Порфірія — це група спадкових захворювань, зумовлених порушенням синтезу гемі, з підвищенням рівня його попередників у крові та сечі. Залежно від локалізації метаболічного дефекту виділяють дві основні групи порфірій [1].

1. Печінкові порфірії:
 - а) гостра переміжна порфірія;
 - б) порфірія, зумовлена дефіцитом дегідратази δ-амінолевулінової кислоти;
 - в) спадкова копропорфірія;
 - г) варієгатна порфірія;
 - д) пізня шкірна порфірія.
2. Еритропоетичні порфірії:
 - а) вроджена еритропоетична порфірія (хвороба Гюнтера);
 - б) еритропоетична протопорфірія.

Найпоширенішими формами є гостра переміжна та пізня шкірна порфірія. Природжена еритропоетична порфірія (хвороба Гюнтера) трапляється вкрай рідко, виявляється відразу після народження дитини, супроводжується вираженим гемолізом та фотосенсибілізацією і зазвичай швидко призводить до

смерті. Однак саме клінічні вияви природженої еритропоетичної порфірії є характерними для опису вампірів у літературі. Класична відраза до часнику, найімовірніше, пов'язана зі здатністю певних сполук цієї рослини спричиняти руйнування ферменту гем оксигенази-1, що в подальшому призводить до посилення анемії [4]. За наявності сонячного світла, накопичені уропорфірин I і копропорфірин I віддають електрони для молекул кисню, що призводить до утворення активних форм кисню та сильного пошкодження шкіри. Крім того, вторинні інфекції і резорбція кісток можуть спричинити серйозні рубці та деформацію частин тіла, які зазнають впливу сонячного світла [6]. Накопичення токсичних порфіринів відбувається не лише в шкірі, а й у кістках та зубах, що призводить до характерної еритродонтії, яку, можливо, легко приписують питтю крові вампіром у попередні дні [4]. Раніше вважали, що вампіри теоретично можуть поповнити пул гема і частково виправити стан хронічної анемії. Однак нині встановлено, що частка гема в кровообігу після перорального прийому крові є незначною і швидко руйнується у пацієнтів з порфірією [3].

Гостра переміжна порфірія — найпоширеніша печінкова форма, пов'язана з частковим дефіцитом третього ферменту в ланцюгу синтезу гему, а саме порфобіліноген деамінази (гідроксиметилбілан синтази). Це автосомно-домінантна патологія. Частота мутацій у країнах Західної Європи становить приблизно 1 випадок на 2000 населення [2]. Лише у 10—20% носіїв патологічного гена спостерігаються гострі атаки, що відображає ключову роль екзогенних та ендогенних провокаційних чинників (прийом порфіриногенних лікарських засобів, алкоголю, тривала гіпоглікемія, вагітність, коливання рівня гормонів на тлі менструального циклу, перевтома, гіперінсоляція, стрес, операції, травми) [1, 2].

Типовим пацієнтом з атакою гострої переміжної порфірії є попередньо здорова жінка репродуктивного віку, яка протягом декількох днів скаржилася на виражену слабкість і тяжкість сконцентруватися, пізніше з'являється прогресуючий біль у животі, нудота, може мати місце блювання, інколи — біль у попереку чи кінцівках. Аналгетики, зокрема опіоїди, не знімають чи незначно полегшують біль. Пацієнтка часто повідомляє про попередні звернення за невідкладною допомогою до хірурга, сімейного лікаря, прийомного відділення багатопрофільної лікарні з подібними симптомами та недиагностованим станом [8]. Під час об'єктивного огляду виявляється тахікардія, підвищення артеріального тиску, може бути субфебрилітет. Пальпаторне обстеження живота та ультразвукове обстеження органів черевної порожнини не виявляють патології органів травного тракту. Під час нападу в пацієнтів можуть розвиватися різноманітні психічні порушення (тривожність, депресія, порушення сну, свідомості). З огляду на наявність

больового синдрому, не підтвердженого об'єктивними ознаками, і психічних розладів, а також незначний ефект від прийому аналгетиків нерідко у лікаря при поверхневому огляді складається враження про психосоматичний біль чи вживання наркотичних/психотичних речовин [2]. У 20% пацієнтів з порфірією під час гострих атак виникають генералізовані судомні напади. Тріада симптомів (судоми, гострий абдомінальний біль та гіпонатріємія) у молодих жінок часто свідчить на користь порфірії. Гіпонатріємія при порфірії зумовлена ураженням гіпоталамуса на тлі підвищення рівня катехоламінів та адренкортикотропного гормону в крові під час загострення хвороби.

Ускладненням порфірії може бути полінейропатія, яка часто виникає через 2—3 дні після появи гострого болю в животі або психічних розладів. Її основними симптомами є переважно моторна аксональна або аксонально-дем'єлінізувальна полінейропатія (першими часто уражаються верхні кінцівки; проксимальні відділи страждають більше, ніж дистальні), яка може супроводжуватися ураженням черепних нервів з розвитком бульбарного синдрому (в тяжких випадках) [1]. Результати мікроскопічного дослідження біопатів периферичних нервів свідчать на користь того, що аксональна дегенерація нервів домінує над сегментарною дем'єлінізацією [7, 11].

Лабораторні дослідження виявляють незначне підвищення вмісту печінкових ферментів та гіпонатріємію. Чітким маркером гострих атак порфірії є виділення сечі різних відтінків червоного кольору (порфірини — це органічні ферменти, які в кислих розчинах мають яскраво-рожеве забарвлення, а в лужних — червоно-коричневе). Інколи сеча може бути безбарвною, оскільки δ -амінолевулінова кислота та порфобіліноген є безбарвними), однак через деякий час перебування під сонячними променями за кімнатної температури сеча набуде темного кольору (часто в літературі згадується колір «бургундського вина») через появу порфобіліну. Лабораторним підтвердженням наявності порфірії є підвищена екскреція із сечею амінолевулінової кислоти, порфобіліногену, уропорфірину та копропорфірину.

Механізм ураження нервової системи не повністю вивчено. Через структурну схожість амінолевулінової кислоти та γ -аміномасляної кислоти припускають порушення з боку центральної нервової системи на тлі дисфункції γ -аміномасляної кислоти (судоми, психічні розлади). Іншими можливими механізмами можуть бути прямий і вторинний токсичний ефект метаболітів гему та недостатнього синтезу гему на нервову тканину [11]. Вогнищеве ураження головного мозку при порфірії не є специфічним для цього захворювання. Ще в 1950-х роках J. B. Gibson і A. Goldberg провели патоморфологічне обстеження пацієнтів з порфірією та виявили загибель аксонів і периваскуляр-

ну демієлінізацію в мозочку та білій речовині півкуль головного мозку [5, 11].

Здебільшого аксональне ураження периферичних нервів зумовлене дефіцитом продукції гему, який зв'язується з протеїнами для транспорту кисню і електронного транспорту та з протеїнами системи цитохрому P450, що своєю чергою порушує аксональний транспорт і призводить до аксональної дегенерації [8].

Клінічний випадок

Хвора Ж., 40 років, госпіталізована в грудні 2017 р. у неврологічне відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва зі скаргами на слабкість у верхніх та нижніх кінцівках, більше — в дистальних відділах кінцівок, оніміння кистей, виражені тягнучі болі в грудному та поперековому відділах хребта, нудоту, пекучі болі в ділянці кульшових суглобів і стегон, озноб, зміну кольору сечі (остання має колір «червоного вина»). Також пацієнтка відзначала періодичні болі в животі та внизу живота, дизуричні вияви, порушення сну.

Анамнез захворювання. Вважає себе хворою з 2012 р., коли після відпочинку в Туреччині з'явився гострий біль у животі, нудота, блювання, порушення випорожнення, підвищення температури тіла до 37,5—38,2 °С. Пацієнтка була госпіталізована в хірургічне відділення Олександрівської клінічної лікарні з діагнозом «гострий живіт», однак після дообстеження та у зв'язку з погіршенням стану (появою периферичних парезів кінцівок, більше виражених у дистальних відділах, збереженням підвищеної температури тіла) була переведена до відділення інфекційної реанімації для дообстеження та лікування. Хворій було проведено загальне дослідження спинномозкової рідини (патології не виявлено), вірусологічне дослідження крові та ліквору на віруси герпес-групи (віруси не виявлено), токсикологічне дослідження (без патології). Було наявне незначне підвищення вмісту трансаміназ у крові (аланінамінотрансфераза — 78 ОД/л, аспартатамінотрансфераза — 102 ОД/л). На магнітно-резонансній томограмі (МРТ) головного мозку наявні множинні ділянки енцефаломаліяції в обох півкулях головного мозку. За даними електронейроміографії (ЕНМГ) — ознаки дифузного ураження периферичних нервів та їх проксимальних відділів за типом полірадикулоневропатії з вторинною невральною аміотрофією.

З огляду на результати клінічного та додаткових методів обстеження хворій встановлено діагноз: Енцефаломієлополірадикулоневрит інфекційно-алергічного генезу, тяжкий перебіг. На тлі внутрішньовенного лікування IgG та метаболічної терапії загальний стан хворої поліпшився, збільшилася сила м'язів. У подальшому періодично відзначала наростання слабкості в кінцівках, котра починалася з абдомінальних виявів. Після одного з таких епізодів погіршення загального стану в серпні

2016 р. (також після відпочинку на сонці) — значне наростання м'язової слабкості в кінцівках, пацієнтка тривалий час не могла пересуватися, з'явилися м'язові атрофії. У грудні 2016 р. хвора пройшла медико-соціальну експертну комісію та була визнана особою з першою групою інвалідності з неврологічним захворюванням терміном на 2 роки. У лютому 2017 р. пройшла курси стаціонарного реабілітаційного лікування. Відзначила зменшення вираженості периферичних парезів у руках та ногах. Погіршення симптомів з листопада 2017 р., коли знову наростала слабкість у кінцівках. Пацієнтка могла пересуватися лише з допомогою милиць по квартирі. Хвора була госпіталізована в неврологічне відділення для дообстеження та лікування.

Неврологічний статус. У свідомості. Виражено невротизована, фіксована на своїх відчуттях. Менінгеальних знаків немає. Очні щілини, зіниці D = S. Рухи очних яблук у повному обсязі. Ністагму немає. Згладжена права носогубна складка. Язик по середній лінії. Бульбарних розладів не виявлено. Глибокий периферичний тетрапарез, більше виражений у дистальних відділах кінцівок. Слабкість тильного згинання обох стоп, стопи «звисаючі». Сухожильні рефлекси з рук — середньої жвавості, S ≤ D, сухожильні рефлекси з ніг — не викликаються, підшовні рефлекси відсутні. Патологічні стопні знаки не викликаються. Легкі аміотрофії кистей, стегон та гомілок, більше зліва. Гіпалгезія з гіперпатичним компонентом дистальних відділів верхніх та нижніх кінцівок. Гіпералгезія шкіри живота. Глибока чутливість не порушена. Координаторних розладів не виявлено. Оцінка когнітивних здібностей за Монреальською шкалою оцінки когнітивних розладів (MoCA) — 25 балів.

Хвора була консультована хірургом, гінекологом, урологом, проведено загальноклінічний аналіз крові та сечі, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини — без патології. В біохімічному аналізі крові виявлено незначну гіпонатріємію (Na⁺ — 131,6 ммоль/л) та підвищення печінкових проб крові (аланінамінотрансфераза — 66,1 ОД/л, аспартатамінотрансфераза — 43,8 ОД/л).

На МРТ головного мозку виявлено багаточисленне ураження білої речовини головного мозку (субкортикально та перивентрикулярно бічним шлуночкам, з дещо розмитими контурами поліморфної форми, гіперінтенсивні на T2-зважених зображеннях, ізointенсивні на T1-зважених зображеннях, з умовним діаметром 0,3—1,1 см, подекуди зливаються між собою). Порівняно з МРТ-даними за 2016 р. кількість та розміри вогнищ збільшилися.

ЕНМГ стимуляційна. ЕНМГ-ознаки грубої аксонально-демієлінізувальної сенсо-моторної полінейропатії нижніх кінцівок (виражено знижена амплітуда M-відповіді з м'язів гомілок та стегон, не реєструється M-відповідь з малогомілкових нервів у ділянці стоп; виражено справа, помірно

зліва знижена по великогомілкових нервах у ділянці стоп). ЕНМГ-ознаки грубої аксонально-демієлінізувальної сенсо-моторної (більше — моторної) полінейропатії верхніх кінцівок (виражено знижена амплітуда М-відповіді з м'язів кистей, більше зліва).

δ-Амінолевулінова кислота (добова сеча) — 19,6 мг/добу (норма — до 6,4 мг/добу), порфірини в добовій сечі — 7852 мкг/добу (норма — до 150 мкг/добу), порфобіліноген (сеча) — 206 мг/л (норма — до 2,7 мг/л), креатинін у сечі — 103 мг/дл (норма — 28—217 мг/дл), рН сечі — 6,1 (норма — 4,7—7,8).

З огляду на анамнестичні дані захворювання та скарги (раптовий початок після гіперінсоляції (2012) з вираженими диспептичними виявами (блюванням, порушеннями випорожнення, гострими болями в животі), слабкістю в кінцівках, яка приєдналася, розвитком поліневритичного синдрому (аксонально-демієлінізувальна полінейропатія за даними ЕНМГ), періоди загострення захворювання (2012 р., осінь 2016 р.) зі спонтанною частковою ремісією та поліпшенням загального стану, відсутність достовірного ефекту від пульс-терапії імуноглобуліном класу G, негативні результати токсикологічного, вірусологічного та загальносоматичного обстеження, повторювані специфічні зміни кольору сечі (пурпурний чи винний), які корелювали з періодами загострень, позитивні результати дослідження порфіриногенів у сечі) встановлено діагноз: Порфірія, гостра переміжна форма з неврологічними порушеннями у вигляді аксонально-демієлінізувальної сенсомоторної полінейропатії з глибоким, переважно дистальним тетрапарезом та когнітивним зниженням.

Після встановлення діагнозу хвору було переведено до відділення інфекційної реанімації для проведення плазмафарезу і терапії препаратом Нормосанг (аргінат гему). Призначено вуглеводну дієту (глюкоза — 300—500 г/добу), оскільки дефіцит споживання глюкози може посилити активність печінкового ферменту синтази δ-амінолевулінової кислоти і внаслідок цього підвищити акумуляцію порфірину, погіршуючи вираженість порфірної атаки.

На тлі терапії стан пацієнтки поліпшився: наросла сила в кінцівках, значно зменшилися тягучі болі в грудному та поперековому відділах хребта. Хвора продовжила займатися з реабілітологом після виписки зі стаціонару в домашніх умовах.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — К. А., Н. С., Л. В., Т. Щ.; збір та опрацювання матеріалу — К. А., Н. С., Л. В., О. К., Т. Щ.; написання тексту — К. А.

Також пацієнтці була надана в повному обсязі інформація про те, які препарати є порфіриногенними та можуть погіршити стан, рекомендовано вуглеводну дієту, запобігати гіперінсоляції, повну відміну прийому алкоголю.

Пацієнтка пройшла плановий курс лікування в неврологічному відділенні Олександрівської клінічної лікарні через рік після виписки. За річний період спостереження не було загострень хвороби, сила в проксимальних відділах кінцівок наросла до 4 балів, у дистальних відділах верхніх кінцівок — до 4 балів, у дистальних відділах нижніх кінцівок — до 3 балів. Хвора могла самостійно пересуватися на невелику відстань, хоча швидко втомлювалася. Хода порушена за типом степаж, мав місце парез розгиначів стоп з обох сторін. Оцінка когнітивних здібностей за шкалою MoCa — 28 балів.

МРТ головного мозку (2018): МР-ознаки багатогнищезового ураження білої речовини півкуль великого мозку без чіткої динаміки порівняно з МРТ головного мозку за 2017 р.

ЕНМГ (2018): зберігаються ознаки грубої аксонально-демієлінізувальної сенсомоторної полінейропатії нижніх кінцівок та грубої аксонально-демієлінізувальної моторної полінейропатії верхніх кінцівок, більше вираженої зліва, порівняно з ЕНМГ від 2017 р. позитивна динаміка у вигляді наростання моторної швидкості проведення по великогомілкових, серединних та ліктьових нервах, збільшення амплітуди М-відповіді з чотириголового м'яза стегна, без значущої динаміки з м'язів стоп, гомілок та кистей.

Пацієнтку взято на облік для моніторингового спостереження в «Кабінеті орфанних захворювань» Олександрівської клінічної лікарні м. Києва.

Висновки

Поєднання психічних виявів, диспептичних розладів, полінейропатії з переважно аксональним ураженням у пацієнтів жіночої статі репродуктивного віку є підставою запідозрити наявність гострої переміжної порфірії та її ускладнення у вигляді полінейропатії. Зняття гострого нападу специфічними препаратами гему, призначення вуглеводної дієти в гострий період захворювання з фізичною реабілітацією пацієнта у відновний період сприятиме відновленню втрачених функцій. Важливе значення має ознайомлення пацієнта з порфіриногенними препаратами та зміна способу життя.

Література

1. Негрич Т.І., Юр М.І., Хома А.І. та ін. Проблеми діагностики та лікування гострої порфірної полінейропатії // Міжнар. неврол. журн. — 2015. — № 8 (78). — С. 73—76.
2. Bissell D. M., Anderson K. E., Bonkovsky H. L. Porphyrin // N. Engl. J. Med. — 2017. — N 9(377). — P. 862—872.
3. Cox A. M. Porphyrin and vampirism: another myth in the making // Postgrad. Med. J. — 1995. — N 71. — P. 643—644.
4. Farombi E. O., Surh Y. J. Heme oxygenase-1 as a potential therapeutic target for hepatoprotection // J. Biochem. Mol. Biol. — 2006. — N 39. — P. 479—491.
5. Gibson J. B., Goldberg A. The neuropathology of acute porphyria // J. Pathol. Bacteriol. — 1956. — N 71. — P. 495—509.
6. Hu G., Yalpani N., Briggs S. P., Johal G. S. A porphyrin pathway impairment is responsible for the phenotype of a dominant disease lesion mimic mutant of maize // Plant Cell. — 1998. — N 10. — P. 1095—1105.
7. Lin C. S., Krishnan A. V., Lee M. J. et al. Nerve function and dysfunction in acute intermittent porphyria // Brain. — 2008. — N 131. — P. 2510—2519. doi: 10.1093/brain/awn152.
8. Liu Y. P., Lien W. C., Fang C. C. et al. ED presentation of acute porphyria // Am. J. Emerg. Med. — 2005. — N 23. — P. 164—167.
9. Maas R. P. P. W. M., Voets P. J. G. M. The vampire in medical perspective: myth or malady? // Q. J. Med. — 2014. — P. 2.
10. Maranda E. L., Heifetz R., Estes W. A. et al. Porphyrin and vampirism — a myth, sensationalized // JAMA Dermatol. — 2016. — N 152(9). — P. 975. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.6066.
11. Tracy J. A., Dyck P. J. B. Porphyrin and its neurologic manifestations. Chapter 56. Handbook of Clinical Neurology. — Vol. 120 (3rd series) Neurologic aspects of systemic disease. Part II / J. Biller and J. M. Ferro (eds). — 2014. — P. 839—849.

Е. В. АНТОНЕНКО¹, Н. В. СИРОТА², Л. А. ВАКУЛЕНКО², А. В. КУЦЕНКО², Т. А. ЩИРСКИЙ¹

¹Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

²Александровская клиническая больница, Киев

Загадочная болезнь порфирия: тяжесть постановки диагноза. Анализ клинического случая порфирийной полинейропатии

Короткий обзор посвящен описанию взаимосвязи клинической картины порфирии и изображению вампиров в литературе. Порфирия — это группа наследственных заболеваний, обусловленных нарушением синтеза гема, с повышением уровня его предшественников в крови и моче. Наиболее характерными для описания вампиров в литературе являются клинические проявления врожденной эритропоэтической порфирии. Частая и тяжелая форма — острая перемежающаяся порфирия. Триада симптомов (судороги, острая боль в животе и гипонатриемия) у молодых женщин нередко свидетельствует в пользу заболевания. Во время острого приступа у большинства пациентов развиваются различные психические расстройства. Опасным осложнением порфирии является развитие моторной аксональной или аксонально-демиелинизирующей полинейропатии. Четким маркером острых атак порфирии является выделение мочи разных оттенков красного цвета. Механизм поражения нервной системы окончательно не изучен. Очаговое поражение головного мозга при порфирии неспецифическое. Лабораторным подтверждением порфирии является повышенная экскреция с мочой аминолевулиновой кислоты, порфобилиногена, уропорфирина и копропорфирина. Приведено собственное клиническое наблюдение больной с порфирийной полинейропатией и динамическое наблюдение за пациенткой в течение одного года. Купирование острого приступа специфическими препаратами гема, назначение углеводной диеты в острый период заболевания с физической реабилитацией пациента в восстановительный период будет способствовать восстановлению утраченных функций. Важное значение имеет ознакомление пациента с порфириногенными препаратами и изменение образа жизни.

Ключевые слова: порфирия, вампиризм, полинейропатия.

K. V. ANTONENKO¹, N. V. SYROTA², L. O. VAKULENKO², O. V. KUTSENKO², T. O. SHCHYRKYI¹

¹O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv

Mysterious disease porphyria: challenge of diagnosis. Analysis of the clinical case of porphyric polyneuropathy.

Brief overview represents the description of the relationship between the clinical picture of porphyria and the description of vampires in the literature. Porphyrin is a group of hereditary diseases caused by disorders of heme synthesis, with an increase in the level of its precursors in the blood and urine. The most characteristic description of vampires in the literature are the clinical manifestations of congenital erythropoietic porphyria. The most frequent and severe form of porphyria is an acute intermittent porphyria. The triad of seizures, acute abdominal pain and hyponatremia in young women are clear evidence of the disease. During an acute attack most patients can experience various psychiatric disorders. The dangerous complication of porphyria is the development of motor axonal or axonal-demyelinating polyneuropathy. A definite marker of acute porphyria attacks is the urine excretion of various shades of red color. The actual mechanisms of damage to nervous system tissue are poorly understood, focal lesion of the brain in porphyria is not specific. Laboratory confirmation of porphyria is elevated urinary excretion of aminolevulinic acid, porphobilinogen, uroporphyrin and coproporphyrin. In the article the clinical presentation of a patient with porphyric polyneuropathy is described with the following one-year dynamic observation. Management of acute attack with intravenous heme, increased glucose supplementation in the acute period of the disease, followed by physical rehabilitation of the patient in the recovery period, will help restore lost functions. However, the main idea is to explain to a patient what drugs are porphyrinogenic and necessity to change his life style.

Key words: porphyria, vampirism, polyneuropathy.



М. М. ПРОКОПІВ¹, Т. О. ЩИРСЬКИЙ¹, Л. О. ВАКУЛЕНКО²,
В. О. МОНАСТИРСЬКИЙ³, Л. М. ТРЕПЕТ²,
Т. Е. ГАЙНУТДІНОВА², О. В. КУЦЕНКО²

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

² Олександрівська клінічна лікарня, Київ

³ ТОВ «Медичний центр „Добробут-стаціонар“», Київ

Клінічні випадки синдрому опсоклонусу-міоклонусу в двох пацієнтів

Проаналізовано два клінічні випадки синдрому опсоклонусу-міоклонусу в чоловіків, котрі перебували на стаціонарному обстеженні та лікуванні. У першому випадку початок захворювання супроводжувався сильним запамороченням, хитанням при ході аж до її унеможливлення, тремором у верхніх кінцівках при виконанні цілеспрямованих рухів і періодичним тремором у колових м'язах очей. Захворів гостро 2 тиж тому, напередодні нічим не хворів. Вакцинацію проти кору проведено 5 міс тому. За словами пацієнта, хворобі передувала стресова ситуація. У другому випадку аналогічні симптоми також виникли раптово, але пацієнт страждав на артеріальну гіпертензію, дисліпідемію і фібриляцію передсердь. У неврологічному статусі обох пацієнтів виявлено поєднання міоклонічного гіперкінезу очей і тулуба, зниження тонуусу в кінцівках, грубої статичної і динамічної атаксії. Мали місце також психоемоційні та вегетативні розлади. Пацієнтам проведено лабораторне та інструментальне дослідження. Результати не виявили чіткого зв'язку між зазначеними симптомами та інфекційними чинниками або пухлинами. Судинні, дегенеративні чи демієлінізувальні ураження головного мозку були відсутні. Проведено аналіз різних лікувальних тактик. В обох випадках відзначено позитивний ефект лікувальних тактик, але ефективність лікування залежала від терміну його початку. У виникненні опсоклонусу-міоклонусу провідну роль відіграє ураження мозочку та його зв'язків, переважно аферентних. Відсутність даних щодо патогенетичного механізму виникнення зазначеного синдрому змушує встановлювати синдромологічний діагноз і зумовлює необхідність проведення ретельної діагностики.

Ключові слова: синдром опсоклонус-міоклонус, пацієнт, діагностика, пульс-терапія кортикостероїдами, імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення.

Синдром опсоклонусу-міоклонусу (ОМС) є рідкісним. Рівень захворюваності на ОМС не визначено не лише в Україні, а й у світі.

Вперше ОМС описали Paul Sandifer і Marcel Kinsbourne в 1962 р. у декількох дітей, у яких спостерігали поєднання хаотичних рухів очних яблук (опсоклонус) з міоклонічними рухами тулуба і кінцівок. Наявність цих насильницьких патологічних рухів пов'язували з виникненням міоклонічної енцефалопатії та лікували її адренкортикотропними гормонами. В подальшому інші вчені (Ford (1966), Dyken та Kolar (1968), Bray (1969), Brandt (1974), Pinsard (1980)) описували цей синдром під іншими назвами. Нині існує декілька назв: ОМС, атаксо-

опсо-міоклонічний синдром, синдром «танцюючих очей», енцефалопатія Кінсбурна, міоклонічна енцефалопатія, гостра мозочкова енцефалопатія. Оскільки виникнення синдрому чітко не пов'язане з конкретним захворюванням, у літературі часто його розглядають як окремий клінічний синдром.

Патогенез виникнення ОМС точно не з'ясовано. Його розвиток пов'язують з різними патологічними станами. Так, є дані про виникнення ОМС за наявності інфекційних чи параінфекційних захворювань, частіше у дітей [1, 3], у яких його виникнення пов'язують з перенесеними напередодні інфекційними захворюваннями, спричиненими ентеровірусами, вірусом Епштейна—Барр, Коксакі тощо. Описано зв'язок ОМС з пухлинним ураженням. Він часто є паранеопластичним синдромом, що пояснюється здатністю деяких пухлин синтезувати ней-

© М. М. Прокопів, Т. О. Щирський, Л. О. Вакуленко, В. О. Монастирський, Л. М. Трепет, Т. Е. Гайнутдінова, О. В. Куценко, 2019

рональні білки, які, будучи паранеопластичними агентами і маючи антигенну структуру, подібну до клітин мозочку (ядер шатра та їх аксонів), можуть бути мішенню автоімунних реакцій. Важливе значення мають такі пухлини, як дрібноклітинний рак легень, аденокарцинома та нейробластома. Часто пухлини у жінок локалізуються в молочній залозі або яєчниках. Є дані про дебют онкологічного захворювання саме з цього синдрому [2, 4, 5]. Є також описи виникнення ОМС у разі токсико-метаболічних порушень, автоімунних захворювань та як ідіопатичного випадку.

Зазвичай клінічні вияви захворювання виникають у ранньому дитячому віці, однак є багато даних про дебют у дорослому віці. Ретельне вивчення кожного з таких випадків є необхідним і цікавим.

Клінічний випадок 1

Пацієнт Ш, 45 років, працює, 06.06.2018 р. госпіталізований у неврологічне відділення приватної клініки м. Києва зі скаргами на сильне запаморочення, хитання при ході аж до її унеможливлення, тремор у верхніх кінцівках при виконанні цілеспрямованих рухів і «змикання очей», котре утруднює зір. Захворів гостро 2 тиж тому, коли раптово виникло сильне запаморочення, до якого поступово приєдналися інші зазначені скарги. Перед цим не хворів, почував себе здоровим; 5 місяців тому пройшов вакцинацію проти кору. Хворобі передувала стресова ситуація. Звернувся до невролога, пройшов амбулаторне обстеження і в подальшому був госпіталізований.

Статус при госпіталізації. Свідомість не змінена. Загальний стан задовільний. Шкірні покриви і слизові звичайного забарвлення, чисті, лімфовузли не збільшені. Температура тіла — 36,7 °С. Артеріальний тиск — 130/75 мм рт. ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) — 70 за 1 хв, ритмічний. Дихання над легеньми везикулярне, хрипів немає. Живіт м'який, неболючий, печінка не пальпується. Фізіологічні відправлення в нормі.

Неврологічний статус. Менінгеальних симптомів немає. Очні щілини однакової ширини, зіниці однакового розміру, жваво реагують на світло і акомодацию. Обсяг рухів очних яблук не порушений, однак виявляються спонтанні хаотичні, аритмічні саккадні рухи (опсклонус) очних яблук у горизонтальній і вертикальній площинах з ротаційним компонентом. Обличчя симетричне; слух, голос, мова, ковтання не порушені. Сила в кінцівках достатня. Тонус м'язів кінцівок знижений. Глибокі рефлексі пожвавлені, симетричні; підошовні — не викликаються. Чутливість не змінена. При виконанні координаційних проб виявляється двобічний інтенційний тремор. Груба атаксія тулуба при стоянні та ходьбі, пацієнт не може самостійно ходити. В спокої виявляються різноманітні швидкі з малою амплітудою судомні посмикування (міоклонії) у м'язах повік, губ, тулуба і проксимальних

частинах кінцівок. Міоклонії повік мають характер «тріпотіння крила комахи». Інтенційний тремор і міоклонії різко підсилюються при спробі пацієнта сісти в ліжку і встати — набувають генералізованого характеру і пацієнт падає. Емоційно лабільний, дратівливий, погано спить.

Отже, у пацієнта наявне поєднання опсклонусу очей з міоклоніями тулуба та грубою статичною і динамічною мозочковою атаксією, емоційна лабільність.

Обстеження. Клінічний аналіз крові (07.06.2018): гемоглобін — 171 г/л, еритроцити — $5,58 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоцити — $225 \cdot 10^9$ /л, лейкоцити — $4,4 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ — 5 мм/год. Біохімічні аналізи крові: глюкоза в крові — 4,3 ммоль/л, креатинін — 94 мкмоль/л, білірубін загальний — 18,1 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза — 92 ОД/л, аспартатамінотрансфераза — 27 ОД/л, γ -глутамілтранспептидаза — 56 ОД/л, загальний білок — 72 г/л, холестерин загальний — 5,85 ммоль/л. Коагулограма: протромбіновий індекс — 90,5 %, міжнародне нормалізоване відношення — 1,05. Електроліти в крові: K^+ — 4,35 ммоль/л, Na^+ — 141 ммоль/л. С-реактивний білок < 4 мг/л. Тиреотропний гормон — 1,606 мкОД/мл. Загальний аналіз сечі — без патології.

Електрокардіограма (07.06.2018): синусовий ритм з частотою серцевих скорочень 70 за 1 хв, горизонтальне положення електричної осі серця.

Амбулаторно (до госпіталізації) пацієнту було проведено:

- аналіз крові (31.05.2018) на імуноглобулін М до вірусу простого герпесу (HSV 1|2), вірусу Епштейна — Бар (EBV), цитомегаловірусу (CMV) — негативний;

- аналіз крові (31.05.2018) на полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) до HSV 1|2, HHV-6, EBV, CMV — негативний;

- аналіз крові (05.06.2018) на антитіла до основного білка мієліну і антитіла до аквапорину — негативний.

Пацієнта також консультував оториноларинголог (30.05.2018). Установлено діагноз: центральна вестибулярна дисфункція.

Ще на амбулаторному етапі наявність у пацієнта міотонічних гіперкінезів і мозочкової симптоматики стала приводом для дообстеження (інструментальна візуалізація) з метою заперечення вогнищового ураження, насамперед запального процесу чи об'ємного утворення головного мозку, а також новоутворення (пухлини) внутрішніх органів. Було проведено магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку з внутрішньовенним (в/в) підсиленням (29.05.2018). Виявлено перивентрикулярні та субкортикальні вогнища астрогліозу в лобних частках. Венозна ангиома у правій гемісфері мозочку. Комп'ютерна томографія (КТ) тіла з в/в підсиленням (01.06.2018): ознаки ангиоми правого мигдалика мозочку, хронічного

двобічного поліпозно-гіперпластичного гаймороектоїдиту; стеатогепатоз, дивертикульоз товстої кишки, конкремент у лівій нирці, хронічне запальне захворювання нирок. Отже, результати обстежень заперечили запідозрені захворювання. Також пацієнту проведено дообстеження з метою заперечення хвороби Коновалова—Вільсона: вміст міді в добовій сечі (13.06.18) становив 17,0 мг/л, що відповідало нормі. Досліджено сумарні антитіла до *Tr. pallidum* (07.06.2018) — негативний результат.

Проведено (07.06.2018) аналіз крові на антинуклеарні антитіла (ANA). Як відомо, зміна цього показника характерна не лише для системних уражень сполучної тканини, а і для низки інфекційних, запальних та онкологічних захворювань. Результат — 0,8 од./л (норма < 1,0).

У неврологічному відділенні для заперечення запальних змін у лікворі проведено пункцію субарахноїдального простору з дослідженням ліквору. Призначено загальний аналіз ліквору і вірусологічні його дослідження. Загальноклінічний аналіз ліквору (07.06.2018) — безбарвний, прозорий, білок — 0,33 г/л, реакція Панді +, цитоз — 25 клітин (20 лімфоцитів, 3 нейтрофіли, 2 моноцити); аналіз ліквору (07.06.2018) на ПЛР до HSV 1 і 2, HHV — 6, EBV, CMV — негативний.

Наявність невеликого цитозу ліквору разом з вогнищевою неврологічною симптоматикою дала підставу запідозрити наявність енцефаліту, ймовірно, автоімунної етіології. Цей діагноз підтвердила консультант-інфекціоніст.

Вирішено розпочати лікування кортикостероїдними препаратами, а саме провести пульс-терапію метилпреднізолоном у дозі 1000 мг в/в краплинно з використанням інгібіторів протонної помпи для захисту слизової шлунку (Омес). Однак терапія (впродовж 3 днів) призвела до погіршення стану: збільшилася вираженість атаксії і міоклонних гіперкінезів, виникло емоційне збудження, сильне запаморочення, слабкість, нудота. Призначення седативних препаратів було неефективним. Змінено тактику лікування: призначено введення імуноглобуліну людини нормального для в/в введення (Біовен) у дозі 400 мл (2 г/кг маси тіла) щоденно впродовж 5 днів. Уже після перших двох введень препарату відзначено позитивну динаміку: значно зменшилася вираженість опсоклонусу, міоклоній і атаксії. Призначено заняття з лікарем-реабілітологом: пацієнт виконував комплекс вправ для утримання рівноваги і координації рухів. У кінці лікування регресував опсоклонус і міоклонічні гіперкінези; зберігалася лише незначна атаксія при ході. Пацієнта виписано 22.06.2018 р. під диспансерне спостереження невролога і сімейного лікаря. Рекомендовано продовження курсу реабілітації в амбулаторних умовах. Повторні огляди пацієнта у відділенні (через 10 і 30 днів) засвідчили повний регрес симптоматики.

Клінічний випадок 2

Пацієнт П., 63 роки, пенсіонер, 16.10.2018 р. госпіталізований в інфекційне відділення Олександрівської клінічної лікарні для продовження курсу лікування. Захворів 06.09.2018 р., коли виник біль у нижній частині спини з іррадіацією в нижню кінцівку. Біль був глибинним, з відчуттям «ломоти в кістці», без відчуття печіння. Згодом він поширився на іншу нижню та верхні кінцівки. 10.09.2018 р. підвищилася температура тіла до 38,5 °С. Пацієнт був госпіталізований у терапевтичне відділення Київської міської клінічної лікарні № 3. У пацієнта була діагностована артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, фібриляція передсердь. У відділенні було зафіксовано декілька епізодів пароксизмальної фібриляції передсердь зі шлуночковим ритмом до 150 на хвилину. На ехокардіограмі виявлено значне зниження функції лівого шлуночка з фракцією викиду 30 % із глобальною гіпокінезією. Розпочато лікування β-адреноблокаторами, статинами, Аміодароном, Ксарелто та симптоматичними засобами. 12.09.2018 р. раптово виник тремор очей і тіла, що порушило стояння та ходу. Оглянутий неврологом: запідозрено ішемічний інсульт у судинах заднього циркулярного басейну. Результати МРТ головного мозку (12.09.2018) і МР-артеріографії головного мозку (18.09.2018) заперечили цю патологію. Проведено діагностичну пункцію субарахноїдального простору з дослідженням ліквору. Загальний аналіз ліквору виявив цитоз 12 клітин (лімфоцитів), 2 еритроцити і незначне підвищення рівня білка (0,5 г). Аналізи крові та ліквору на паранеопластичну і автоімунну панель — без патології.

У зв'язку з наполяганням родичів пацієнта виписано з відділення і за домовленістю госпіталізовано до медичного центру в Тель-Авіві для обстеження. Згідно із записами, при госпіталізації (30.09.2018) оглянутий неврологом. У неврологічному статусі виявлявся горизонтальний спонтанний ністагм (більше вліво), легка дизартрія, дисметрія (більше вліво). Пацієнт не міг ходити. Сила в кінцівках не змінена, пірамідних знаків не виявлено. Висновок: наявна картина мозочкового синдрому і синдрому стовбура мозку з підгострим прогресуючим розвитком на тлі температури, з чинниками кардіоваскулярного ризику і фібриляцією передсердь, без рестриктивного порушення функції дифузії у візуалізаціях головного мозку. Диференційний діагноз з гострим судинним розладом і запальним/інфекційним процесом, наприклад, енцефалітом Бікерстафа (лістеріоз), оперізувальним герпесом. Рекомендовано дообстеження: аналіз крові (ШОЕ, EBV, HIV, нетрепонемовий тест VDRL, Луме); люмбальна пункція, зокрема олігоклональні смужки; аналізи на антитіла до автоімунного енцефаліту і паранеопластична панель СМР; ревізія МРТ головного мозку; антитіла GQ; всебічне інфекційне обстеження. Продовжено лікування з використанням Ксарелто, статинів, гіпотензивних і седативних препаратів.

При повторному огляді (03.10.2018) в опис неврологічного статусу внесено зміни: спонтанні рухи очних яблук розцінено як опсоклонус, тремор при виконанні координаторних проб руками — нечітко мозочковий, значна дисметрія, адіадохокінез і значно поширений міоклонус. У пацієнта також спостерігалася тривожність з нападами панічної атаки.

Уточнений діагноз: опсоклонус-міоклонус. Болі в кінцівках. Больовий синдром, нехарактерний для опсоклонусу-міоклонусу, можна пояснити як залучення корінців у запальний процес (за результатами аналізу на СМР). Запальний характер захворювання є маловірогідним. Імовірно, клінічна картина може бути неопластичною.

Рекомендовано дообстеження: МРТ грудного і поперекового відділів хребта; позитронна емісійна томографія (КТ). Рекомендовано розпочати лікування стероїдами: Solu-Medrol по 1 г протягом 5 діб, у разі сильних болів у ногах — Прегабалін у дозі 50 мг.

Загальний і біохімічний аналіз крові (03.10.2018) — без патології. Всі аналізи ліквору (03.10.2018) — без патології, автоімунна панель (03.10.2018) — негативна.

КТ (04.10.2018) органів грудної клітки, черевної порожнини і таза з/без контрастування: дрібний вузол у легенях, зона потовщення у висхідній ободовій кишці відразу за сліпою кишкою; потрібна корекція з колоноскопією. Інші дані щодо первинної злоякісної пухлини відсутні.

На тлі лікування стероїдами у пацієнта відразу відзначено деяке поліпшення самопочуття, після четвертого введення стероїдів — обнадійливе поліпшення стану. Згідно з медичною документацією, виявлено зменшення вираженості тремору в тілі та кінцівках, пацієнт міг самостійно стояти, але зберігався опсоклонус. Рекомендовано після закінчення щоденного в/в крапельного введення Solu-Medrol по 1,0 г перейти на його введення в такому самому дозуванні 1 раз на тиждень протягом 6 тиж, а також додати плазмаферез (5 процедур, один раз на два дні). Розпочато рухову фізіотерапію, без обмеження її частоти і з поступовим наростанням інтенсивності. Пацієнта 13.10.2018 р. виписано з медичного центру.

При госпіталізації до Олександрівської клінічної лікарні (16.10.2018) пацієнта оглянули невролог, кардіолог та інфекціоніст. Стан при госпіталізації: свідомість ясна. Шкірні покриви і слизові звичайного кольору, чисті; лімфовузли не збільшені. Температура тіла — 36,7 °С. Артеріальний тиск — 110/70 мм рт.ст., ЧСС — 72 за 1 хв, ритмічний. Дихання над легенями везикулярне, хрипів немає. Живіт м'який, неболючий, печінка не пальпується. Фізіологічні відправлення в нормі.

Неврологічний статус. Менінгеальних симптомів немає. Обсяг рухів очних яблук повний, однак спостерігаються рідкісні порушення рухів очних яблук у вигляді нападів саккад у горизонтальній

площині (опсоклонус). Обличчя симетричне. Зміни мови і бульбарних розладів немає. Грубо виражені симптоми орального автоматизму. Сила в кінцівках достатня. М'язовий тонус у кінцівках дещо знижений. Глибокі рефлекси помірні, симетричні; патологічних стопних рефлексів немає. При виконанні координаційних проб виявляється легкий інтенційний тремор. Легка атаксія тулуба при стоянні та ході. Виявляються міоклонічні посмикування в кінцівках. Поверхнева та глибока чутливість не змінена, симптомів натягу корінців немає, паравертебральні точки і точки виходу сплетень, нервові стовбури неболючі.

Висновок: з огляду на анамнез захворювання, результати лабораторних і інструментальних обстежень можна припустити наявність міоклонічної енцефалопатії. Рекомендоване обстеження в динаміці органів грудної клітки і проведення колоноскопії. Продовжити лікування кортикостероїдами: по 1,0 г в/в краплинно раз на тиждень, а також провести плазмаферез.

Пацієнт відмовився від дообстеження. У відділенні проведено три сеанси лікувального плазмаферезу на апараті для лікувального і донорського плазмаферезу АМПЛд — «ТТ» «Гемофенікс». Під час процедур отримано по 900—1100 мл плазми. Процедури проводили з інтервалом 2 дні. Пацієнта виписано через 10 днів зі значним регресом симптомів.

Обговорення

Раніше лікування ОМС передбачало призначення адрено-кортикотропних гормонів. Пізніше перевагу віддавали призначенню короткого курсу високої дози кортикостероїдів (пульс-терапія). Останнім часом застосовують імуноглобулін людини нормального для в/в введення у дозі до 2 г/кг маси тіла впродовж 3—5 днів [2]. Відзначено ефективність такого лікування в разі ОМС, спричиненого нейробластомою, та параінфекційного ОМС. Є дані щодо ефективності плазмаферезу і міоклональних антитіл до В-лімфоцитів.

Показано ефективність у першому з наведених спостережень призначення імуноглобуліну людини нормального для в/в введення, тоді як пульс-терапія призвела до погіршення стану пацієнта. У другого пацієнта відразу було призначено пульс-терапію Solu-Medrol з переходом на його введення 1 раз на тиждень у комбінації з плазмаферезом. В обох випадках відзначено позитивні ефекти від лікувальних тактик, але ефективність лікування залежала від терміну його початку.

Висновки

Поєднання міоклонічного гіперкінезу окоорухових м'язів (саккад) з міоклоніями у м'язах повік, мимічних м'язах, м'язах тулуба і кінцівок є типовим для синдрому опсоклонусу-міоклонусу. Найчастіше цей синдром є параінфекційним чи паранеоплас-

тичним неврологічним виявом, але можливий у разі інших токсичних, метаболічних або аутоімунних порушень. Існує також ідіопатичний варіант його виникнення. У виникненні цього синдрому провідну роль відіграє ураження мозочку і його

зв'язків, переважно аферентних. Відсутність точного патогенетичного механізму виникнення синдрому опсоклонусу-міоклонусу змушує встановлювати синдромологічний діагноз і зумовлює необхідність проведення ретельної діагностики.

Конфлікту інтересів немає.

Концепція і дизайн дослідження, написання тексту — М. П.; збір матеріалу — М. П., Л. В., О. М., Л. Т., Т. Г., О. К., Т. Щ.; опрацювання матеріалу — М. П., О. М., Л. В., Т. Г., О. К.; редагування тексту — М. П., О. М.

Література

1. Вильниц А. А., Иоозефович О. В., Харит С. М. Клинический случай энцефалопатии Кинсбурна // Журнал инфектологии. — 2014. — № 3. — С. 92—96.
2. Евтушенко С. К. Паранеопластические неврологические синдромы (клиника, диагностика и возможности лечения) // Международный неврологический журнал. — 2011. — № 8. — С. 9—21.
3. Ильина Е. С., Бобылова М. Ю. Энцефалопатия Кинсбурна, или синдром опсоклонуса-миоклонуса, в детском возрасте // Лечащий врач. — 2006. — № 5. — С. 36—38.
4. Качанов Д. Ю., Шаманская Т. В. и др. Синдром опсоклонус-миоклонус и нейробластома (обзор литературы) // Рос. журн. дет. гематол. и онкол. — 2014. — № 1. — С. 62—69.
5. Шнайдер Н. А., Кантимирова Е. А., Ежикова В. А. Синдром опсоклонуса-миоклонуса // Нервно-мышечные болезни. — 2013. — № 3. — С. 22—26.

М. М. ПРОКОПИВ¹, Т. А. ЩИРСКИЙ¹, Л. А. ВАКУЛЕНКО²,
В. О. МОНАСТИРСКИЙ³, Л. Н. ТРЕПЕТ²,
Т. Э. ГАЙНУТДИНОВА², А. В. КУЦЕНКО²

¹Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

²Александровская клиническая больница, Киев

³ООО «Медицинский центр „Добробут–стаціонар“», Киев

Клинические случаи синдрома опсоклонуса-миоклонуса у двух пациентов

Проанализированы два клинических случая синдрома опсоклонуса-миоклонуса у мужчин, которые находились на стационарном обследовании и лечении. В первом случае начало заболевания сопровождалось сильным головокружением, качанием при ходьбе до ее невозможности, тремором в верхних конечностях при выполнении целенаправленных движений и периодическим тремором в круговых мышцах глаз. Заболел остро 2 нед назад, накануне ничем не болел. Вакцинация против кори проведена 5 мес назад. По словам пациента, болезни предшествовала стрессовая ситуация. Во втором случае аналогичные симптомы также возникли внезапно, но пациент страдал артериальной гипертензией, дислипидемией и фибрилляцией предсердий. В неврологическом статусе обоих пациентов выявлено сочетание миоклонического гиперкинеза глаз и туловища, снижение тонуса в конечностях, грубой статической и динамической атаксии. Имели место также психоэмоциональные и вегетативные расстройства. Пациентам проведено лабораторное и инструментальное исследование. Результаты не выявили четкой связи между указанными симптомами и инфекционными факторами или опухолями. Сосудистые, дегенеративные или демиелинизирующие поражения головного мозга отсутствовали. Проведен анализ разных лечебных тактик. В обоих случаях отмечен положительный эффект лечебных тактик, но эффективность лечения зависела от срока его начала. В возникновении опсоклонуса-миоклонуса ведущую роль играет поражение мозжечка и его связей, преимущественно аферентных. Отсутствие данных о патогенетическом механизме возникновения указанного синдрома заставляет устанавливать синдромологический диагноз и обуславливает необходимость проведения тщательной диагностики.

Ключевые слова: синдром опсоклонус-миоклонус, пациент, диагностика, пульс-терапия глюкокортикоидными, иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения.

M. M. PROKOPIV¹, T. O. SHCHYRSKYI¹, L. O. VAKULENKO²,
V. O. MONASTYRSKYI³, L. M. TREPET²,
T. E. GAINUTDINOVA, O. V. KUTSENKO²

¹O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv

³LLC Medical Center *Dobrobut-Hospital*, Kyiv

Two clinical cases of opsoclonus-myoclonus syndrome

Objective — to provide a detailed description and analysis of the detected cases of opsoclonus-myoclonus (OMS) syndrome. Two clinical cases have been analyzed in men who were under the hospital examination and treatment. In the first case, the onset of the disease was accompanied by severe dizziness, trembling gait while walking until it became impossible, tremor in the upper limbs when performing purposeful movements and periodic tremor in the circular muscles of the eyes. The onset was abrupt 2 weeks ago, on the eve of nothing sick, 5 months ago was vaccinated of measles. He pointed out that the disease was preceded by a stressful situation. In the second case, similar symptoms also appeared suddenly. However, the patient suffered from arterial hypertension, dyslipidemia and atrial fibrillation. In the neurological status of both patients, a combination of myoclonic hyperkinesia of the eyes and the trunk with a decreased tone in the limbs, severe static and dynamic ataxia were observed. There were also psycho-emotional and vegetative disorders. Patients underwent a comprehensive laboratory and instrumental examinations. The results did not show a clear relationship between the revealed symptoms with infectious factors or tumors, there were no vascular, degenerative or demyelinating lesions of the brain. The analysis of different therapeutic tactics were carried out. In both cases, positive effects of treatment tactics were noted, but the effectiveness of the treatment depended on the onset of its appointment. In the occurrence of OMS the key factor is the lesion of the cerebellum and its connections, mainly afferent. The absence of an exact pathogenetic mechanism of the syndrome occurrence causes the establishment of a syndromological diagnosis and a careful diagnostic tactics.

Key words: opsoclonus-myoclonus syndrome, patient, diagnosis, GCS pulse therapy, normal human immunoglobulin for intravenous administration



Е. И. ПЕРВЕЕВА, А. И. КАЛЬБУС

ГУ «Днепропетровская медицинская академия
МЗ Украины», Днепр

Митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами: современный взгляд на проблему

Рассмотрены главные аспекты этиологии митохондриальных расстройств. Ведущую роль в их патогенезе играют мутации митохондриальной и ядерной ДНК. Приведены наиболее распространенные варианты мутаций, являющиеся причиной развития данной группы заболеваний, а также эпидемиологические данные. Описаны основные клинические проявления митохондриальных расстройств. Освещены основные диагностические критерии и патологические находки, встречающиеся при митохондриальных расстройствах. Описаны особенности поражения центральной нервной системы. Приведена информация о локализации повреждения и степени вовлечения структур центральной нервной системы в патологический процесс в зависимости от вида митохондриальной патологии. Представлены данные об этиологии MELAS-синдрома (митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами) в зависимости от возраста, пола и расовой принадлежности. Описана роль молекулярной основы этого генетически детерминированного заболевания. Наиболее распространенной мутацией, вызывающей MELAS, является m.3243A-G в гене MTTL1. Приведены основные манифестационные симптомы. Описано дальнейшее клиническое развитие MELAS-синдрома с указанием частоты возникающих проявлений. Рассмотрены данные о патогенетических механизмах упомянутого синдрома. Проведен анализ клинического случая, который демонстрирует первые ключевые симптомы заболевания и его дальнейшее клиническое развитие. Приведены результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, проанализированы магнитно-резонансные проявления поражения головного мозга в динамике. Выделены критерии диагностики MELAS-синдрома и приведены заболевания, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику. Освещены основные принципы медикаментозного лечения.

Ключевые слова: MELAS-синдром, митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз.

Митохондриальные расстройства — это клинически, биохимически и генетически гетерогенная группа заболеваний, связанных с нарушением структуры митохондрий вследствие дефекта митохондриальной ДНК (мтДНК) и ядерной ДНК (ядДНК), что приводит к дисфункции окислительной системы фосфорелирования и комплекса пируватдегидрогеназы [42].

Пациенты с мутациями мтДНК впервые были описаны в 1988 г. [27, 65]. Это способствовало появлению такой науки, как митохондриальная медицина. мтДНК содержит 37 генов, продукты которых

в свою очередь принимают участие в работе дыхательной цепи, которая является составляющей внутренней мембраны митохондрий и включает в себя 5 ферментных комплексов: I (НАДН-коэнзим Q-редуктаза), II (сукцинат-коэнзим Q-редуктаза), III (коэнзим Q –цитохром C-редуктаза), IV и V (АТФ-синтетаза). мтДНК является по сути автономной, но для ее функционирования необходимы белки, закодированные в генах яДНК. Следовательно, для нормального функционирования митохондрии необходимо совместное влияние мтДНК (регулируются относительно слабыми правилами митохондриальной генетики) и яДНК (находится под управлением более строгих правил менделевской генетики) [11].

© К. И. Первеева, О. И. Кальбус, 2019

Значительный прорыв в понимании молекулярной основы митохондриальных расстройств достигнут лишь в последующие десятилетия. Представления об их причине подразумевали более примитивные механизмы, чем известные в настоящее время [7]. Выявление ядерных генных дефектов позволило установить основные причины митохондриальных болезней [22, 33]. В 2000 г. представлен обзор статей, в котором была описана молекулярная дихотомия между взрослыми и детьми: у взрослых с митохондриальными нарушениями типичной причиной были дефекты мтДНК, а у детей, наследовавших заболевание, как правило, по аутосомно-рецессивному типу, предполагали дефект яДНК [38, 39]. Это утверждение спустя 10 лет было подвергнуто сомнениям. Стало ясно, что мутации мтДНК могут возникать на протяжении всей жизни, а аутосомно-рецессивные, доминантные и X-сцепленные ядерные генетические нарушения часто имеют место у взрослых. Таким образом, митохондриальные заболевания — это заболевания, сопровождающиеся большим количеством молекулярных повреждений обоих геномов на протяжении всей жизни независимо от возраста [7].

Ранее считалось, что митохондриальные расстройства встречаются очень редко — в нескольких случаях на 1 млн населения. Начиная с 1999 г., результаты нескольких эпидемиологических исследований, проведенных в европейских и других странах, опровергли это утверждение [6, 8, 43, 57]. Так, в 2015 г. в Великобритании распространенность митохондриальных заболеваний, сопровождающихся нарушениями в мтДНК и яДНК, составляла 1 случай на 4300 населения [22]. На севере Англии удалось выделить предполагаемые ядерные генетические причины митохондриальных нарушений у 23 % больных, среди которых оказались мутации *PEO1* и *OPA1* [22, 67].

Клиническое проявление митохондриальных заболеваний гетерогенно. Может наблюдаться генерализованное или тканеспецифическое снижение производства АТФ. Вследствие этого происходит поражение либо одного органа, как при наследственной оптической нейропатии Лебера, либо комплекса структур (центральная нервная система (ЦНС), сердце, скелетные мышцы, желудочно-кишечный тракт, почки, эндокринные железы). Могут также происходить гематологические изменения [14].

Митохондриальные расстройства могут манифестировать в любом возрасте, иметь как острое, так и хроническое прогрессирующее течение [3].

Одним из основных проявлений митохондриальных заболеваний являются желудочно-кишечные симптомы [34], такие как дисфагия, рецидивирующая рвота, кишечная псевдообструкция [51]. При MELAS-синдроме (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes, митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и ин-

сультоподобными эпизодами) чаще встречается матерински унаследованный сахарный диабет (СД) и глухота [22]. У лиц с мутациями в мтДНК, как правило, имеют место структурные и функциональные изменения сердца. Это было выявлено у больных с наследственной оптической нейропатией Лебера [47, 50] и носителей мутации *m.3243A-G* [1, 41, 48, 64]. Эти изменения могут быть причиной сердечной недостаточности. Учитывая то, что за последнее время количество внезапных смертей у лиц с митохондриальной патологией увеличилось [49], а пациенты с синдромом Кернса — Сайре особенно уязвимы в отношении блокады сердца [28], следует проводить мониторинг сердечной функции у данной группы больных, обязательно включающий электрокардиографию и эхокардиографию.

При такой митохондриальной цитопатии, как MELAS-синдром поражаются ткани с высоким потреблением энергии и низкой митотической активностью — мышечная ткань и ткань ЦНС [18]. Патологию мышечной ткани следует выявлять с помощью биопсии. Гистологическое и гистохимическое исследование обычно предусматривает определение уровня сукцинатдегидрогеназы (SDH), никотинамидадениндинуклеотид-тетразол-редуктазы и двойной цитохром С-оксидазы (COX)-SDH. Модифицированный трихромовый краситель Гомори позволяет выявить скопление пролиферирующих структурно измененных митохондрий, окрашивающихся красным цветом («рваные красные» волокна) [56].

При MELAS-синдроме стенки кровеносных сосудов обычно чрезмерно SDH-реактивны, что указывает на увеличение количества митохондрий [24].

Особенностями поражения ЦНС при митохондриальных заболеваниях являются васкуло-некротические изменения, характерные для серого вещества, и дегенерация белого вещества в виде демиелинизации и глиоза, который можно обнаружить, как правило, практически у всех больных с данной патологией [2, 4, 58, 61]. Может наблюдаться диффузная атрофия. Сосудисто-некротические поражения, как правило, характеризуются фокальной энцефаломалиацией. Существует ряд закономерностей поражения структур ЦНС (табл. 1), а также белого и серого вещества в зависимости от нозологии.

Митохондриальные болезни в зависимости от преобладающего поражения серого или белого вещества головного мозга [18]

Преобладающее поражение серого вещества

- MERRF
- MELAS
- Синдром Альперса
- Синдром Лея

Преобладающее поражение белого вещества

- Синдром Кернса — Сейра

MELAS-синдром — генетически детерминированное заболевание с вариабельным клиническим фенотипом, относящееся к группе митохонд-

Таблиця 1

Локалізація пошкодження поражених структур і тяжкість поражения вовлечених структур в залежності від виду мітохондріальної патології (28)

Синдром	Кора головного мозга	Субкортикальне серое вещество	Біле вещество	Мультисистемна дегенерація
MERRF	–	++	–	+++
MELAS	+++	+	–	++
Альперса	+++	++	–	++
Лея (подостра некротизуюча енцефаломіопатія)	+	+++	++	+
Кернса — Сейра	–	–	+++	++

MERRF — міоклонус-епілепсія з «рваними червоними волокнами» (*myoclonic epilepsy associated with ragged-red fibers*).

+ — незначительне вовлечення структури в патологічний процес;

++ — поражение структури середньої ступені вираженості;

+++ — значительне вовлечення структури в патологічний процес.

риальних цитопатій. Це частіше всього матерински унаследованне мітохондріальне расстройство супроводжується такими проявленнями со сторони нервної системи, як судороги, геміпарез, геміанопсія, кортикальна слепота, а також епізодическа рвота [45, 54].

Даний синдром вперше був описаний S. G. Pavlakis і соавт. і виділений як нозологіческа одиниця в 1984 г. [54]. Через 10 лет S. G. Pavlakis і M. Hirano опублікували обзор 110 випадків захворювання [26]. В 1990 г. установлена молекулярна основа MELAS-синдрому — заміна аденина на гуанін в положенні 3243 мтДНК (m.3243A-G) гена *MTTL1*, кодированого тРНК [23, 30]. Эта же мутация является пусковым механизмом для генетических аномалий при СД, что, возможно, объясняет частое одновременное наличие этих двух заболеваний у пациента [63]. MELAS-синдром может быть вызван мутацией в нескольких генах, включая *MTTL1* (590050), *MTTQ* (590030), *MTTH* (590040), *MTTK* (590060), *MTTC* (590020), *MTTS1* (590080), *MTND1* (516000), *MTND5* (516005), *MTND6* (516006) и *MTTS2* (590085), но наиболее распространенной мутацией, вызывающей MELAS, является m.3243A-G в гене *MTTL1* (590050.0001).

Согласно результатам эпидемиологического исследования, проведенного в северной Финляндии, распространенность мутации m.3243A-G (80% случаев заболевания), составляла более 10,2 случая на 100 тыс. населения. Если предположить, что все родственники первой линии подтвержденного мутационного женского носителя также являются носителями мутации, то распространенность превышает 16,3 случая на 100 тыс. населения [43, 62]. В Северной Англии распространенность этой мутации среди взрослого населения составляет 1,41 случай на 100 тыс., а в Японии — 0,2 случая на 100 тыс. [66].

Данных об эпидемиологии MELAS в странах Северной Америки нет, но установлена следующая закономерность: заболевание реже встречается у лиц негроидной расы и с одинаковой частотой — среди мужчин и женщин. Частіше всього даний син-

дром проявляется в возрасте от 4 до 15 лет, реже начало заболевания может возникать в младенчестве (известно о случае заболевания MELAS у 4-месячного ребенка). Манифестация у 65—76% больных происходит в возрасте до 20 лет, у 5—8% — до 2 лет, у 1—6% — после 40 лет [26, 60, 66]. Принято считать, что митохондриальные заболевания передаются по материнской линии. В 1991 г. De Quicqetal описал MELAS-синдром у 2 сестер, у матери которых дополнительные методы исследования, включая мышечную биопсию, указывали на отсутствие какой-либо патологии, но у их отца на электромиограмме наблюдалась характерная миопатическая картина и был установлен феномен «рваных красных волокон» по результатам исследования биоптата мышц. Совпадение это или истинная передача от отца, не удалось выяснить [9].

Манифестирует MELAS-синдром, как правило, более чем одним клиническим проявлением (табл. 2).

Дальнейшее развитие симптоматики разнообразно (табл. 3). Инсультоподобные эпизоды, наблюдающиеся у 84—99% пациентов, являются одной из главных особенностей MELAS-синдром [26, 66]. Эти эпизоды часто сопровождаются обратимой афазией, кортикальной слепотой, угнетением активных движений из-за слабости, головной болью. Также можно наблюдать изменение психического статуса и судорожный синдром. Прогрессирующий неврологический дефицит может накапливаться. При этом нейровизуализация не соответствует классической «картине» инсульта, так как отличается сосудистое распределение поражения. Оно затрагивает преимущественно височные, теменные и затылочные доли, ассиметрично, может быть ограничено корковыми областями или затрагивать подкорковое белое вещество [25, 60].

Еще одно распространенное неврологическое проявление MELAS-синдром — эпилептические приступы (71—96%) [26, 66], которые могут быть как фокальной, очаговой природы (вследствие инсультоподобного эпизода), так и первично-генерализованными при неизменной структуре голов-

Таблиця 2
Частота первонаочальних проявлень
MELAS-синдрому (12, 26, 66)

Частота	Проявлення
> 25 %	Приступ епілепсії Повторюючіся головні болю Інсультоподібні приступи Кортикальна слепота М'язова слабкість Рецидивуюча рвота Невисокий ріст
10—24 %	Нарушення свідомості Нарушення слуху Мітохондріальний цукровий діабет
< 10 %	Задержка розвитку Лихорадка

ного мозгу. Таким образом, приступы могут быть проявлением эпизода, могут индуцировать его, а могут и не зависеть от него [19]. Повторяющиеся головные боли возникают у 54—91 % больных [26, 60, 66]. Они проявляются в виде сильных, пульсирующих болей с часто рецидивирующей рвотой и могут быть предвестником инсультоподобного приступа [52]. Нарушение слуха встречается у 71—77 % лиц с MELAS-синдромом [26, 60]. Лактат-ацидоз, несмотря на то, что встречается в 94 % случаев, не является специфическим признаком, так как может наблюдаться при других митохондриальных, метаболических и системных заболеваниях. У небольшого количества лиц с MELAS-синдромом уровень лактата может быть в пределах нормы [26]. Кардиомиопатия встречается у 18—30 % пациентов [66], может быть как дилатационной, так и гипертрофической. У 13—27 % лиц нарушается сердечная проводимость (синдром Вольфа — Паркинсона — Уайта [26, 53, 59]. Поражаются желудочно-кишечный тракт, эндокринная система (сахарный диабет 1 или 2 типа, недостаточность гормона роста, гипотиреоз и гипопаратиреоз). Почечные проявления включают тубулопатию и фокальный сегментарный гломерулосклероз, а дерматологические — витилиго и диффузную эритему [35, 44].

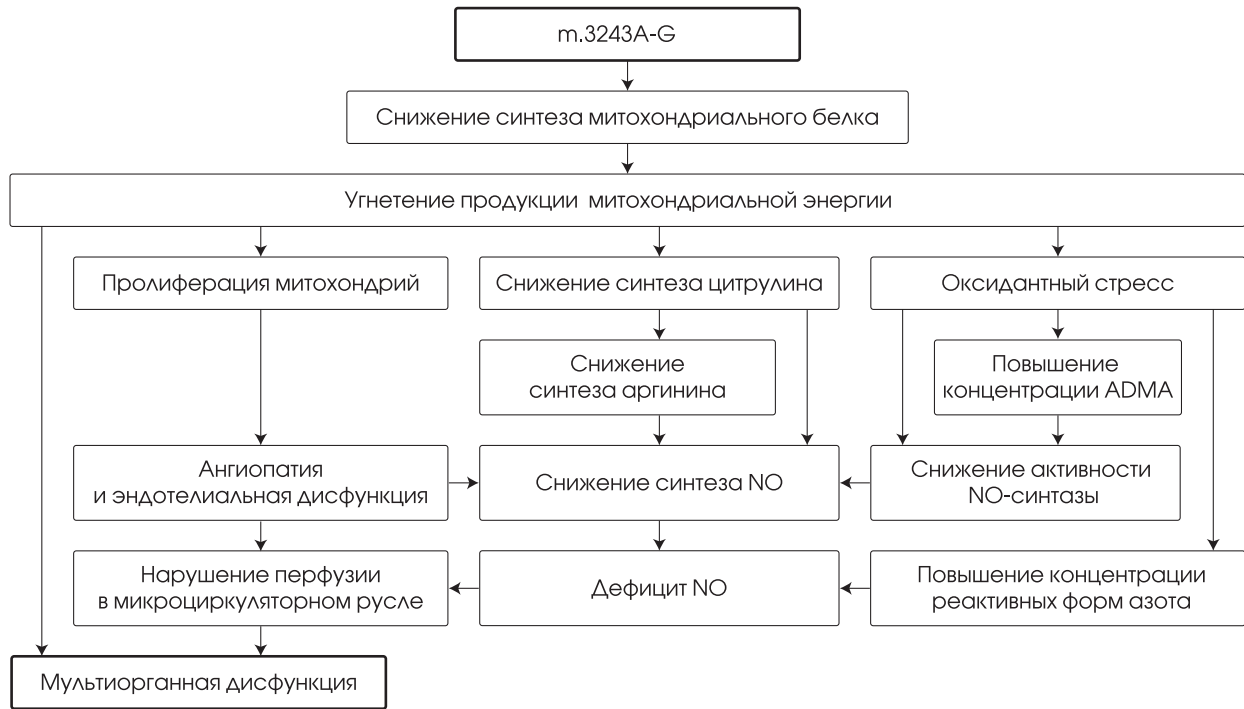
Патогенез MELAS-синдрому приведен на рис. 1.

Лечение MELAS-синдрому — сложный процесс, к которому для усиления его эффективности следует привлечь невролога, кардиолога, эндокринолога, офтальмолога и других специалистов. Из-за изменчивости проявлений заболевания схема лечения индивидуальна. Вопрос терапии синдрома требует особого внимания, поскольку на сегодняшний день не существует единой правильной схемы лечения. Однако можно выделить основные принципы медикаментозного лечения: назначение кофакторов энергообмена, препаратов, способствующих переносу электронов в дыхательной цепи, применение по показаниям средств, уменьшающих степень лак-

Таблиця 3
Частота проявлень симптомів
MELAS-синдрому (26, 60, 66)

Частота	Проявлення
≥ 90 %	Інсультоподібний приступ Деменція Епілепсія Лактат-ацидоз Наличчє «рваних червоних» волокон Патологічна утомляемість
75—89 %	Гемипарез Кортикальна слепота Повторюючіся головні болю Нарушення слуху М'язова слабкість
50—74 %	Периферическа нервопатія Нездатність до навчання Нарушення пам'яті Рецидивуюча рвота Невисокий ріст
25—49 %	Кальцифікація базальних гангліїв Міоклонус Атаксія Епізоди втрати свідомості Нарушення походуки Депресія Тревожність Психіческіє розлади Діабет
< 25 %	Атрофія зрительного нерва Пігментна ретинопатія Прогресуюча офтальмоплегія Задержка моторного розвитку Кардіомиопатія Нарушення серцевої провідності Нефропатія Вітіліго

тат-ацидоза, а также антиоксидантная терапия. Наиболее широко применяемым препаратом является L-аргинин. Y. Koga и соавт. изучали эффекты L-аргинина в острой фазе инсульта при MELAS-синдроме и отметили значительную положительную динамику при его приеме. Это связано с тем, что L-аргинин повышает уровень оксида азота (NO), содержание которого при MELAS-синдроме снижено в связи с повышенным уровнем цитохромоксидазы в регионе SSV (strongly succinatedehydrogenase-positive vessels, чрезвычайно сукцинатдегидрогеназа-позитивные сосуды, при этом имеет место пролиферация митохондрий). Таким образом, применяя L-аргинин, можно способствовать стимуляции вазодилатации и предотвратить инсультоподобные эпизоды [31, 32]. Установлено, что цитрулин более эффективно увеличивает скорость синтеза NO и таким образом проявляет лучший терапевтический эффект, чем аргинин [16]. Еще одним свойством этих препаратов является снижение уровня аланина и лактата в плазме крови, что уменьшает риск про-



ADMA — асимметричный диметиларгинин

Рис. 1. Патогенез MELAS-синдрома (15)

явлений лактат-ацидоза [16, 17]. Коэнзим Q10 (CoQ10) облегчает перенос электронов от ферментных комплексов I и II к комплексу III и стабилизирует электрон-транспортную цепь, проявляя защитные антиоксидантные эффекты, а также устраняет мышечную слабость и нормализует уровень лактата у лиц с MELAS-синдромом [5, 21]. CoQ10 не проходит через гематоэнцефалический барьер, поэтому имеет ограниченное воздействие на ЦНС, но его аналог идебенон, который может преодолеть гематоэнцефалический барьер, в некоторых случаях предотвращает осложнения MELAS-синдрома [37, 46].

В схему лечения должна входить сопутствующая и симптоматическая терапия (при необходимости — противосудорожные и антидиабетические препараты, искусственная вентиляция легких, перитонеальный диализ, гемотрансфузии). Следует избегать применения следующих препаратов:

- вальпроевой кислоты, так как она может усугубить судорожное состояние или компрометировать судороги у некоторых лиц с MELAS-синдромом [36, 40];
- других противосудорожных препаратов, которые могут влиять на метаболизм митохондрий (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин, окскарбазепин, этосуксимид, зонисамид, топирамат, габапентин и вигабатрин) [20];
- метформина из-за его склонности к индуцированию лактат-ацидоза [60];
- дихлорацетата, так как его действие может ассоциироваться с токсичностью для периферической нервной системы [29].

Необходимы поиск и разработка лекарственных препаратов и их комбинаций, которые могли бы компенсировать митохондриальную недостаточность, улучшить клиническое состояние и обеспечить медико-социальную адаптацию пациентов.

Клинический случай

26.03.2018 г. в ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» обратились родители мальчика 11 лет с жалобами на полное отсутствие продуктивного контакта с ребенком, слабость и ограничение движений в конечностях, преобладающее справа, непроизвольные движения в конечностях, поперхивание во время приема пищи и питья, эпизоды непроизвольного подергивания век, выраженное беспокойство, нарушения ночного сна, сопровождающиеся судорогами в конечностях, эпизоды «замирания».

Анамнез заболевания

Согласно данным анамнеза, 14.11.2017 г. ребенок начал предъявлять жалобы на головную боль, сопровождающуюся рвотой. Вечером того же дня развился генерализованный эпилептический приступ, в связи с чем ребенок был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии областной детской клинической больницы г. Кропивницкий. Известно, что с осени 2017 г. родители отмечали изменение почерка, а за неделю до обращения за медицинской помощью имели место зрительные галлюцинации в вечернее время. После эпилептического приступа

ребенок находился в реанимационном отделении в течение 3 суток. Наблюдалось отсутствие речи и слабость в конечностях. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика общего состояния: восстановились речь и активные движения. Мальчик был переведен в инфекционное отделение с подозрением на менингит. На 6-е сутки болезни зафиксировано ухудшение общего состояния. В течение 28 дней ребенок находился в инфекционном отделении с диагнозом «острый вирусно-бактериальный менингоэнцефалит с преобладающей локализацией в правом полушарии. Отек головного мозга. Левосторонний гемипарез. Судорожный синдром», потом в течение 2 мес — в отделении неврологии с диагнозом «острый герпетический некротический энцефалит. Спастический тетрапарез с преобладающим поражением правой стороны. Симптоматическая эпилепсия с вторично-генерализованными приступами. Формирование органической деменции». В стационаре получал антибактериальную и противовирусную терапию. Выписан с выраженным неврологическим дефицитом в виде отсутствия речи и реакции на обращенную к нему речь, наличием гиперкинезов, дистонии, гипертонуса конечностей, более выраженного справа, гиперсаливацией. Повторно прошел курс лечения с 16 до 26 марта 2018 г. с диагнозом «герпетический некротический энцефалит. Спастический тетрапарез, стойкие двигательные и нейротрофические нарушения. Гиперкинетический синдром. Формирование органической деменции».

Данные неврологического осмотра

Пациент в сознании. Продуктивный контакт затруднен вследствие нарушения речи (тотальная афазия). На осмотр и обращенную речь отмечается двигательная и эмоциональная реакция. Глазные щели $D = S$, зрачки округлой формы. Реакция зрачков на свет прямая и содружественная сохра-

нена; движения глазных яблок в полном объеме. Лицо симметричное. Плоточный рефлекс живой. Язык в ротовой полости расположен по средней линии. Активные и пассивные движения возможны в полном объеме. Мышечный тонус $D > S$, повышен по экстрапирамидному типу, флексорная установка правой руки. Мышечная сила — 5 баллов, диффузно снижена за счет общей слабости. Сухожильные рефлексы с верхних и нижних конечностей оживлены, $D > S$ с расширенными рефлексогенными зонами. Вызываются клонусы стоп. При осмотре отмечается умеренный тремор, атеоидные движения в кистях.

Результаты магнитно-резонансной томографии

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), по мере развития заболевания возникали следующие изменения: в проекции коры и субкортикального белого вещества правого полушария большого мозга, больше на уровне лобной доли, распространяясь на островковую, без четких контуров неправильной формы очаги повышенного на T2-взвешенных изображениях и в режиме FLAIR (рис. 2А) и пониженного на T1-взвешенных изображениях МР-сигнала, которые местами сливались между собой и не накапливали контраст. Аналогичные невыраженные изменения наблюдали в проекции коры лобной доли слева. Отмечена негативная тенденция к увеличению очагов энцефаломалиции в правой лобной доле (рис. 2Б), незначительному расширению правого бокового желудочка, умеренному перивентрикулярному лейкоареозу и появлению большого количества очагов периваскулярного астроглиоза. На дальнейшее прогрессирование атрофических изменений указывало расширение III, бокового желудочка ($D > S$), а также увеличение количества очагов периваскулярного астроглиоза (рис. 2В). Нечетко очерченные участки повышения МР-сигнала в паренхиме обоих полушарий. На границе серого и белого вещества

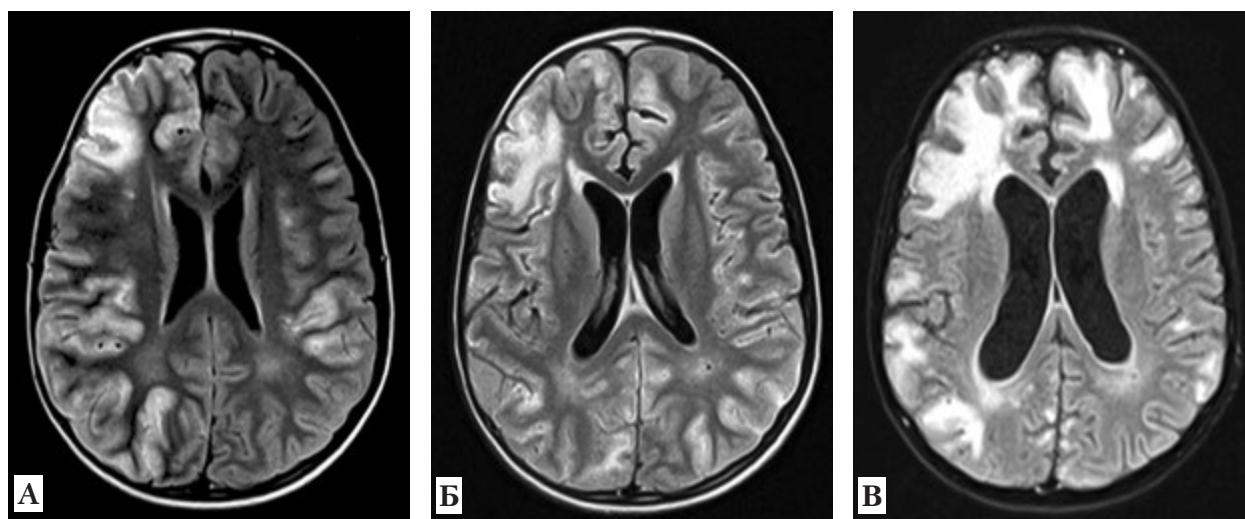


Рис. 2. МРТ головного мозга, аксиальный срез: А — 27.11.2017 г.; Б — 11.12.2017 г.; В — 19.04.2018 г.

правой лобной доли, на уровне переднего рога бокового желудочка — участок неоднородной структуры размером около 15 × 14 × 16 мм.

Результаты лабораторных методов исследования

Содержание лактата в венозной крови (24.03.2018) в 1,37 раза превышало верхнюю границу нормы (2,2 ммоль/л), пирувата — в 27,5 раза (0,10 ммоль/л), величина соотношения лактат/пируват — в 2,75 раза допустимую норму.

В ликворе отмечен цитоз — до 10 нейтрофилов (19.11.2017).

Антитела к NMDA-рецепторам не выявлены (25.03.2018).

Консультации смежных специалистов:

Окулист: субатрофия зрительных нервов обоих глаз (08.05.2018).

Логопед: тотальная афазия (28.03.2018).

Хирург: вторичные функциональные запоры, гипомоторная дискинезия ободочной кишки (25.03.2018).

Учитывая данные клиники, анамнеза, МР-характеристики выявленных изменений в полушариях большого мозга, результаты дополнительных методов исследования и динамику процесса заподозрен клинический диагноз — MELAS-синдром.

Диагноз MELAS-синдрома может быть подтвержден при наличии трех критериев из следующих (1992) [57]:

1) инсультоподобные приступы, манифестировавшие до 40 лет;

2) энцефалопатия, сопровождающаяся судорогами и/или деменцией;

3) митохондриальная миопатия с «рванными красными волокнами» и/или лактат-ацидоз

либо при наличии двух из приведенных ниже критериев:

1) нормальное ранее психомоторное развитие;

2) повторяющиеся головные боли;

3) рецидивирующие эпизоды рвоты.

Согласно диагностическим критериям комитета исследовательской комиссии MELAS в Японии,

приведенным в статье Shuichi Yatsuga и соавт. (2012), описывающей когортное исследование пациентов с данным заболеванием, окончательный диагноз MELAS-синдрома можно установить при наличии двух критериев категории А (головная боль, сопровождающаяся рвотой; судороги; гемиплегия; кортикальная слепота либо гемианопсия; выявление очаговых поражений при нейровизуализации) и двух критериев категории В (повышенное содержание лактата в плазме либо ликворе, выявление RRF при мышечной биопсии, положительный генетический тест), а заподозрить заболевание — при наличии одного критерия категории А и двух — категории В. Не всегда положительный генетический тест является неоспоримым доказательством наличия заболевания и наоборот [66].

Дифференциальную диагностику MELAS-синдрома следует проводить с такими нозологиями, как тромбоз базилярной артерии, церебральный венозный тромбоз, мигрень, наследственные нарушения обмена веществ, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия, метаболические миопатии, болезнь Моямо, рассеянный склероз, инсульт в бассейне задней мозговой артерии.

Заключение

Таким образом, MELAS-синдром — чаще всего матерински унаследованное митохондриальное расстройство с переменным клиническим фенотипом, из-за чего диагностика MELAS-синдрома преимущественно является поздней либо болезнью остается недиагностированной. Причиной заболевания у 80% лиц является мутация m.3243A-G в гене MTTL1. Необходимо разработать лекарственные препараты и их комбинации, которые могли бы компенсировать митохондриальную недостаточность, улучшить клиническое состояние и обеспечить медико-социальную адаптацию пациентов. При достаточной информированности неврологов, взаимодействии со специалистами других отраслей медицины, своевременной диагностике и корректно подобранной терапии прогноз пациента с MELAS-синдромом может быть благоприятным.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования редактирование — А. К.; сбор и обработка материала, описание клинического случая, написание текста — Е. П.

Литература

- Bates M. G.D. et al. Concentric hypertrophic remodelling and sub-endocardial dysfunction in mitochondrial DNA point mutation carriers // Eur. Heart J. — Cardiovascular Imaging. — 2012. — Vol. 14, N 7. — P. 650—658.
- Betts J., Lightowers R. N., Turnbull D. M. Neuropathological aspects of mitochondrial DNA disease // Neurochemical Research. — 2004. — Vol. 29, N 3. — P. 505—511.
- Böhm M. et al. Retrospective, multicentric study of 180 children with cytochrome C oxidase deficiency // Pediatric Research. — 2006. — Vol. 59, N 1. — P. 21.
- Brown G. K., Squier M. V. Neuropathology and pathogenesis of mitochondrial diseases // Journal of Inherited Metabolic Disease. — 1996. — Vol. 19, N 4. — P. 553—572.
- Chen R. S., Chin-Chang H., Chu N. S. Coenzyme Q10 treatment in mitochondrial encephalomyopathies // European Neurology. — 1997. — Vol. 37, N 4. — P. 212.
- Chinnery P. F. et al. The epidemiology of pathogenic mitochondrial DNA mutations // Annals of Neurology. — 2000. — Vol. 48, N 2. — P. 188—193.
- Chinnery P. F. Mitochondrial disease in adults: what's old and what's new? // EMBO Molecular Medicine. — 2015. — P. 1503—1512.

8. Darin N. et al. The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in childhood: clinical features and morphological, biochemical, and DNA abnormalities // *Annals of Neurology*. — 2001. — Vol. 49, N 3. — P. 377—383.
9. De Quick M. et al. MELAS: a family with paternal inheritance // *Annals of Neurology*. — 1991. — Vol. 29, N 4. — P. 456—457.
10. Di Donato S. The mitochondrial machinery // *Mitochondrial Disorders*. — Springer, Paris, 2002. — P. 5—15.
11. DiMauro S. Mitochondrial diseases // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Bioenergetics*. — 2004. — Vol. 1658, N 1—2. — P. 80—88.
12. DiMauro S., Hirano M. et al. MELAS // *GeneReviews®*. — University of Washington, Seattle, 2013.
13. DiMauro S., Schon E. A. Mitochondrial DNA mutations in human disease // *American Journal of Medical Genetics*. — 2001. — Vol. 106, N 1. — P. 18—26.
14. DiMauro S., Schon E. A. Mitochondrial respiratory-chain diseases // *New England Journal of Medicine*. — 2003. — Vol. 348, N 26. — P. 2656—2668.
15. El-Hattab A. W. et al. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options // *Molecular Genetics and Metabolism*. — 2015. — Vol. 116, N 1. — P. 4—12.
16. El-Hattab A. W. et al. Restoration of impaired nitric oxide production in MELAS syndrome with citrulline and arginine supplementation // *Molecular Genetics and Metabolism*. — 2012. — Vol. 105, N 4. — P. 607—614.
17. El-Hattab A. W. et al. The effect of citrulline and arginine supplementation on lactic acidemia in MELAS syndrome // *Meta Gene*. — 2013. — Vol. 1. — P. 8—14.
18. Filosto M. et al. Neuropathology of mitochondrial diseases // *BioScience Reports*. — 2007. — Vol. 27, N 1—3. — P. 23—30.
19. Finsterer J., Zarrouk-Mahjoub S. Focal and generalized seizures may occur in mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) patients // *J. Child Neurol.* — 2015. — Vol. 30, N 11. — P. 153—4.
20. Finsterer J., Zarrouk-Mahjoub S. Mitochondrial toxicity of antiepileptic drugs and their tolerability in mitochondrial disorders // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. — 2012. — Vol. 8, N 1. — P. 71—79.
21. Glover E. I. et al. A randomized trial of coenzyme Q10 in mitochondrial disorders // *Muscle & Nerve*. — 2010. — Vol. 42, N 5. — P. 739—748.
22. Gorman G. S. et al. Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease // *Annals of Neurology*. — 2015. — Vol. 77, N 5. — P. 753—759.
23. Goto Y., Nonaka I., Horai S. A mutation in the tRNA^{Leu} (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies // *Nature*. — 1990. — Vol. 348, N 6302. — P. 651.
24. Hasegawa H. et al. Strongly succinate dehydrogenase-reactive blood vessels in muscles from patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes // *Annals of Neurology*. — 1991. — Vol. 29, N 6. — P. 601—605.
25. Hirano M. et al. MELAS: an original case and clinical criteria for diagnosis // *Neuromuscular Disorders*. — 1992. — Vol. 2, N 2. — P. 125—135.
26. Hirano M., Pavlakis S. G. Topical review: mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes (MELAS): current concepts // *Journal of Child Neurology*. — 1994. — Vol. 9, N 1. — P. 4—13.
27. Holt I. J., Harding A. E., Morgan-Hughes J. A. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies // *Nature*. — 1988. — Vol. 331, N 6158. — P. 717.
28. Kabunga P. et al. Systematic review of cardiac electrical disease in Kearns-Sayre syndrome and mitochondrial cytopathy // *International Journal of Cardiology*. — 2015. — Vol. 181. — P. 303—310.
29. Kaufmann P. et al. Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial // *Neurology*. — 2006. — Vol. 66, N 3. — P. 324—330.
30. Kobayashi Y. et al. A point mutation in the mitochondrial tRNA^{Leu} (UUR) gene in MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) // *Biochem. Biophys. Res. Communications*. — 1990. — Vol. 173, N 3. — P. 816—822.
31. Koga Y. et al. L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS // *Neurology*. — 2005. — Vol. 64, N 4. — P. 710—712.
32. Koga Y. et al. MELAS and L-arginine therapy // *Mitochondrion*. — 2007. — Vol. 7, N 1. — P. 133—139.
33. Koopman W. J. H., Willems P. H. G. M., Smeitink J. A. M. Monogenic mitochondrial disorders // *New England Journal of Medicine*. — 2012. — Vol. 366, N 12. — P. 1132—1141.
34. Kornblum C. et al. Cricopharyngeal achalasia is a common cause of dysphagia in patients with mtDNA deletions // *Neurology*. — 2001. — Vol. 56, N 10. — P. 1409—1412.
35. Kubota Y. et al. Skin manifestations of a patient with mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS syndrome) // *Journal of the American Academy of Dermatology*. — 1999. — Vol. 41, N 3. — P. 469—473.
36. Lam C. W. et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) triggered by valproate therapy // *Eur. J. Pediatr.* — 1997. — Vol. 156, N 7. — P. 562—564.
37. Lekoubou A. et al. Effect of long-term oral treatment with L-arginine and idebenone on the prevention of stroke-like episodes in an adult MELAS patient // *Revue Neurologique*. — 2011. — Vol. 167, N 11. — P. 852—855.
38. Leonard J. V., Schapira A. H. V. Mitochondrial respiratory chain disorders I: mitochondrial DNA defects // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355, N 9200. — P. 299—304.
39. Leonard J. V., Schapira A. H. V. Mitochondrial respiratory chain disorders II: neurodegenerative disorders and nuclear gene defects // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355, N 9201. — P. 389—394.
40. Lin C. M., Thajeb P. Valproic acid aggravates epilepsy due to MELAS in a patient with an A3243G mutation of mitochondrial DNA // *Metabolic Brain Disease*. — 2007. — Vol. 22, N 1. — P. 105.
41. Lodi R. et al. Abnormal cardiac energetics in patients carrying the A3243G mtDNA mutation measured in vivo using phosphorus MR spectroscopy // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*. — 2004. — Vol. 1657, N 2—3. — P. 146—150.
42. Magner M. et al. Clinical manifestation of mitochondrial diseases // *Dev Period Med*. — 2015. — Vol. 19, N 4. — P. 441—449.
43. Majamaa K. et al. Epidemiology of A3243G, the mutation for mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: prevalence of the mutation in an adult population // *Am. J. Human Gen.* — 1998. — Vol. 63, N 2. — P. 447—454.
44. Majamaa K. A. N. D. Increased prevalence of vitiligo, but no evidence of premature ageing, in the skin of patients with bp 3243 mutation in mitochondrial DNA in the mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome (MELAS) // *Br. J. Dermatol.* — 1999. — Vol. 140, N 4. — P. 634—639.
45. Montagna P. et al. MELAS syndrome Characteristic migrainous and epileptic features and maternal transmission // *Neurology*. — 1988. — Vol. 38, N 5. — P. 751—751.
46. Napolitano A. et al. Long-term treatment with idebenone and riboflavin in a patient with MELAS // *Neurological Sciences*. — 2000. — Vol. 21, N 3. — P. S981-S981.
47. Nemes A., De Coo I. F. M., Spruijt L., Smeets. et al. Is there alteration in aortic stiffness in Leber hereditary optic neuropathy? // *Eur. J. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 18, N 2. — P. 309—312.
48. Nemes A. et al. Aortic distensibility alterations in adults with m. 3243A>G MELAS gene mutation // *Age*. — 2009. — Vol. 36, N 12.1. — P. 31.5—14.5.
49. Ng Y. S. et al. Sudden adult death syndrome in m. 3243A>G-related mitochondrial disease: an unrecognized clinical entity in young, asymptomatic adults // *Eur. Heart J.* — 2015. — Vol. 37, N 32. — P. 2552—2559.
50. Nikoskelainen E. K. et al. Pre-excitation syndrome in Leber's hereditary optic neuropathy // *Lancet*. — 1994. — Vol. 344, N 8926. — P. 857—858.
51. Nishino I., Spinazzola A., Hirano M. Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder // *Science*. — 1999. — Vol. 283, N 5402. — P. 689—692.
52. Ohno K., Isotani E., Hiraoka K. MELAS presenting as migraine complicated by stroke: case report // *Neuroradiology*. — 1997. — Vol. 39, N 11. — P. 781—784.
53. Okajima Y. et al. A follow up study of myocardial involvement in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) // *Heart*. — 1998. — Vol. 80, N 3. — P. 292—295.
54. Pavlakis S. G. et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome // *Annals of Neurology*. — 1984. — Vol. 16, N 4. — P. 481—488.
55. Pfeffer G. et al. SPG7 mutations are a common cause of undiagnosed ataxia // *Neurology*. — 2015. — P. 10—1212
56. Sarnat H. B., Marín-García J. Pathology of mitochondrial encephalomyopathies // *Canadian Journal of Neurological Sciences*. — 2005. — Vol. 32, N 2. — P. 152—166.
57. Skladal D. et al. Birth prevalence of mitochondrial respiratory chain defects in children // *Journal of Inherited Metabolic Disease*. — 2000. — Vol. 23. — P. 138.

58. Sparaco M. et al. Neuropathology of mitochondrial encephalomyopathies due to mitochondrial DNA defects // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. — 1993. — Vol. 52, N 1. — P. 1—10.
59. Sproule D. M. et al. Wolff-Parkinson-White syndrome in patients with MELAS // *Archives of Neurology*. — 2007. — Vol. 64, N 11. — P. 1625—1627.
60. Sproule D. M., Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2008. — Vol. 1142, N 1. — P. 133—158.
61. Tanji K. et al. Neuropathological features of mitochondrial disorders // *Seminars in Cell & Developmental Biology*. — Academic Press, 2001. — Vol. 12, N 6. — P. 429—439.
62. Uusimaa J. et al. Prevalence, segregation, and phenotype of the mitochondrial DNA 3243A>G mutation in children // *Annals of Neurology*. — 2007. — Vol. 62, N 3. — P. 278—287.
63. Van den Ouweland J. M. W. et al. Maternally inherited diabetes and deafness (MIDD): a distinct subtype of diabetes associated with a mitochondrial tRNA^{Leu} (UUR) gene point mutation // *Muscle & Nerve*. — 1995. — Vol. 18, N S14. — P. S124-S130.
64. Vydт T. C. G. et al. Cardiac involvement in adults with m. 3243A>G MELAS gene mutation // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 99, N 2. — P. 264—269.
65. Wallace D. C. et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy // *Science*. — 1988. — Vol. 242, N 4884. — P. 1427—1430.
66. Yatsuga S. et al. MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. — 2012. — Vol. 1820, N 5. — P. 619—624.
67. Yu-Wai-Man P. et al. The prevalence and natural history of dominant optic atrophy due to OPA1 mutations // *Ophthalmology*. — 2010. — Vol. 117, N 8. — P. 1538—1546.

К. І. ПЕРВЕЄВА, О. І. КАЛЬБУС

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

Мітохондріальна енцефаломіопатія з лактат-ацидозом та інсультподібними епізодами: сучасний погляд на проблему

Розглянуто основні аспекти етіології мітохондріальних розладів. Провідну роль в їх патогенезі відіграють мутації мітохондріальної та ядерної ДНК. Наведено найпоширеніші варіанти мутацій, які спричиняють розвиток цієї групи захворювань, а також епідеміологічні дані. Описано основні клінічні вияви мітохондріальних розладів. Висвітлено основні діагностичні критерії та патологічні знахідки, які трапляються при мітохондріальних розладах. Описано особливості ураження центральної нервової системи. Наведено інформацію про локалізацію пошкодження і ступінь залучення структур центральної нервової системи в патологічний процес залежно від виду мітохондріальної патології. Представлено дані щодо етіології MELAS-синдрому (мітохондріальна енцефаломіопатія з лактат-ацидозом та інсультподібними епізодами) залежно від віку, статі та расової приналежності. Описано роль молекулярної основи цього генетично детермінованого захворювання. Найпоширенішою мутацією, яка спричиняє MELAS, є м.3243A-G у гені MTTL1. Наведено основні маніфестаційні симптоми. Описано подальший клінічний розвиток MELAS-синдрому із зазначенням частоти виявів, яка виникають. Розглянуто дані щодо патогенетичних механізмів зазначеного синдрому. Проведено аналіз клінічного випадку, який демонструє перші ключові симптоми захворювання і його подальший клінічний розвиток. Наведено результати лабораторних та інструментальних методів дослідження, проаналізовано магнітно-резонансні вияви ураження головного мозку в динаміці. Виділено критерії діагностики MELAS-синдрому та наведено захворювання, з якими слід проводити диференційну діагностику. Висвітлено основні принципи медикаментозного лікування.

Ключові слова: MELAS-синдром, мітохондріальна енцефаломіопатія, лактат-ацидоз.

К. І. PERVEIEVA, O. I. KALBUS

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro

Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes: modern views on the problem

The article discusses the main aspects of the etiology of mitochondrial disorders, where the key factor is mutations in mitochondrial and nuclear DNA. The most common variants of mutations that cause the development of this group of diseases are listed. The epidemiological data are presented, and the main clinical manifestations of mitochondrial disorders are described. The main diagnostic criteria and pathological findings associated with mitochondrial disorders are identified. The features of the central nervous system lesion are described, information is given on the localization of damage and the significance of involvement of the CNS structures in the pathological process, depending on the type of mitochondrial pathology. The etiological data of the MELAS syndrome is highlighted, the role of the molecular basis of this genetically determined disease is revealed, and it is highlighted that the most common mutation causing MELAS is m.3243A-G in the MTTL1 gene. The epidemiological data of the described mitochondrial cytopathy are presented, depending on age, gender, and race. The main manifestational symptoms are presented, and further clinical development of the MELAS syndrome, with an indication of the frequency of occurrences, is described. The data on the pathogenetic mechanisms of the described syndrome are considered. A detailed analysis and analysis of a clinical case was carried out, by the example of which the first key symptoms of the disease and its further clinical development were demonstrated. The results of laboratory and instrumental methods of research are presented (MRI of the manifestation of brain damage in dynamics was analyzed). The criteria for the diagnosis of MELAS syndrome are highlighted, diseases with which it is worthwhile to carry out differential diagnostics are listed. Basic principles of drug treatment and their essence are summarized.

Key words: MELAS syndrome, mitochondrial encephalomyopathy, lactate-acidosis.



Т. М. КОВАЛЕНКО, І. О. ОСАДЧЕНКО, Н. В. ЧАЙКА, Г. Г. СКИБО

Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, Київ

Вплив гіпоксичного прекондиціювання на чутливість нейронів зони СА1 гіпокампа при експериментальній ішемії мозку

Мета — визначити ефективність нейропротекторного впливу прекондиціювання (ПРК) на структуру СА1 зони гіпокампа ішемізованих щіщанок монгольських.

Матеріали і методи. Дослідження впливу ПРК проведено на самцях щіщанок монгольських, яких розподілили на чотири групи: 1 — контрольні (інтактні) тварини, 2 — група тварин, у яких моделювали ішемію мозку, 3 — група тварин, які підлягали ПРК без ішемії, 4 — група тварин з ПРК + ішемія. Перед ішемічним впливом проводили інтервальні гіпоксичні тренування (5 разів по 5 хв з 5-хвилинним інтервалом щоденно протягом 21 доби) із застосуванням нормобаричної гіпоксичної газової суміші (10% O₂ у N₂). Глобальну ішемію мозку моделювали оклюзією обох загальних сонних артерій протягом 5 хв. Забір тканини мозку проводили на 7-му добу після оклюзії. На зрізах гіпокампа визначали ступінь ішемічного ушкодження пірамідних нейронів та астроцитів у зоні СА1 гіпокампа за допомогою світлової мікроскопії та імуногістохімічного методу.

Результати. Структурний аналіз показав, що у групі тварин з ішемією на 7-му добу після 5-хвилинної оклюзії сонних артерій у зоні СА1 гіпокампа був високий рівень відстроченої загибелі нейронів. У групі тварин, яких надавали ПРК та ішемії, ця зона була структурно більш збереженою. За даними імуногістохімічного дослідження, хоча у групі ПРК + ішемія певна кількість пірамідних нейронів загинула, кількість нейронів, які вижили, була значно більшою, ніж у групі з ішемією. Крім того, в групі ПРК + ішемія відзначено тенденцію до зменшення постішемної активації астроцитів, хоча їх кількість була більшою, ніж у контрольній групі.

Висновки. При аналізі впливу гіпоксичного прекондиціювання на виживання нейронів у зоні СА1 гіпокампа виявлено більшу (на 28,5%) кількість пірамідних нейронів на 7-му добу після ішемії порівняно з групою ішемізованих тварин. Збільшення кількості нейронів, які вижили, і зменшення постішемної активації астроцитів у групі прекондиціювання та ішемії свідчать про запуск тривалих ендогенних механізмів нейропротекції, ініційованих прекондиціюванням.

Ключові слова: гіпокамп, гіпоксичне прекондиціювання, глобальна ішемія мозку, нейрони, астроцити.

Хвороби системи кровообігу — одні з найчастіших патологій сучасної цивілізації. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно у світі внаслідок ішемічної хвороби серця та інсульту помирає понад 17 млн осіб (30% від усіх випадків смерті). За прогнозом, цей показник зростатиме [4].

Мозковий інсульт є найтяжчою формою цереброваскулярних захворювань. За офіційною статистикою, щороку в Україні діагностують 100—110

тис. випадків інсульту (понад третину з них — в осіб працездатного віку). Лише близько 10% осіб повертаються до повноцінного життя [2].

Ішемічний інсульт головного мозку — найпоширеніший тип інсульту (майже 87%). Оскільки для енергетичного забезпечення нервових клітин необхідне постійне і безперервне надходження глюкози та кисню з кровоносного русла, їх дефіцит призводить до значних змін структури нервової тканини і порушення функцій мозку [13].

Незважаючи на те, що добре вивчено всі ланки пошкоджувальної дії ішемії на тканину мозку, мож-

ливості фармакологічного лікування гострого ішемічного інсульту є обмеженими [20]. Тому актуальними завданнями терапевтичної стратегії щодо ішемії мозку є стимуляція та мобілізація внутрішніх резервів організму і активація генетично детермінованих внутрішньоклітинних механізмів, які можуть зменшити пошкоджувальну дію ішемії на мозок та сприятимуть швидшому відновленню його функцій.

Понад 30 років тому було виявлено феномен ішемічної/гіпоксичної толерантності. С. Murry та співавт. [18] показали, що попередній епізод короткочасної ішемії сприяє підвищенню резистентності тканини міокарда до наступної тривалішої пошкоджувальної ішемії. Для позначення цього явища застосовують термін «ішемічне прекодиціювання» (ПРК). Пізніше такі самі ефекти було виявлено в інших тканинах, зокрема в мозку. Отже, ішемічне/гіпоксичне ПРК є механізмом, при якому тканини піддаються впливу контрольованої короткочасної сублетальної ішемії/гіпоксії, яка зменшує пошкодження клітин унаслідок наступної тривалої ішемії [21]. Важливо, що ПРК не зменшує частоту розвитку інсульту, але може зменшити обсяг інфаркту і поліпшити відновлення структури нервової тканини, пошкодженої унаслідок ішемії [17]. Ця форма адаптації, спричинена ПРК, існує в різних тканинах і клітинах, що забезпечує їх виживання та захист від шкідливих стресових чинників [9].

В експериментальних дослідженнях установлено, що реалізація захисного потенціалу за рахунок ПРК залежить від багатьох чинників: частоти і тривалості ішемічних впливів, повноцінності реперфузії, мінімального порогового часу ішемії до початку реперфузії, видової приналежності, індивідуальних особливостей та віку. Однак феномен ПРК і його механізми в дослідженнях вивчено недостатньо, а отримані дані часто суперечливі. Переважно це пояснюється використанням різних експериментальних моделей ішемії головного мозку та методів проведення ПРК [1].

Відомо, що однією з найчутливіших до ішемічного ураження ділянок мозку є гіпокамп, а саме пірамідні нейрони в зоні CA1. Гіпокамп — це структура мозку, яка відповідає за механізми довгострокової пам'яті, навчання та емоції [5, 16].

Мета роботи — визначити ефективність нейропротекторного впливу прекодиціювання на структуру CA1 зони гіпокампа ішемізованих піщанок монгольських.

Матеріали і методи

Дослідження впливу ПРК проведено на 26 самцях піщанок монгольських з масою тіла 70—90 г, оскільки у будові судин головного мозку цих тварин є особливість — недорозвинене вілізієве коло, тому для моделювання глобальної ішемії цим тваринам достатньо перетиснути обидві сонні артерії. Цей вид тварин широко використовують дослідники [1]. Для

індукції ендогенних механізмів нейропротекції застосовували ПРК у вигляді інтервальних гіпоксичних тренувань (ІГТ), які можуть підвищити ішемічну толерантність тканини мозку [12, 19].

Тварин розподілили на чотири групи: 1 — контрольна (інтактні тварини), 2 — тварини, в яких моделювали глобальну ішемію мозку, 3 — тварини, які підлягали ПРК без ішемії, 4 — тварини, у яких перед ішемією проводили ІГТ (ПРК + ішемія).

Гіпоксичні тренування проводили із застосуванням нормобаричних гіпоксичних газових сумішей (10% O₂ у N₂) 5 разів протягом 5 хв із 5-хвилинним інтервалом. Такий режим гіпоксичних тренувань застосовували 1 раз на день упродовж 21 доби (рис. 1). Потім моделювали у тварин глобальну ішемію шляхом оклюзії обох загальних сонних артерій впродовж 5 хв з наступною реперфузією протягом 7 діб.

Для створення ішемії мозку тварин попередньо наркотизували внутрішньом'язовим введенням каліпсолу (75 мг/кг маси тіла) і ксилазину (2 мг/кг маси тіла), відпрепарували обидві загальні сонні артерії і перетискали їх за допомогою атравматичних мікрозатискачів (оклюзія) протягом 5 хв із наступним їх зняттям та відновленням кровотоку (реперфузія). На 7-му добу після оклюзії брали матеріал для морфологічних та імуногістохімічних досліджень. Фіксацію тканини мозку проводили методом транскардіальної перфузії фіксуючим розчином, який містив 2% параформальдегіду та 0,25% глутаральдегіду. Після фіксації тварин декапітували, мозок видаляли з черепної коробки, розділяли на дві півкулі та виділяли гіпокамп.

Для імуногістохімічного дослідження за допомогою вібратора Leica VT 1000A (США) виготовляли зрізи гіпокампа з однієї півкулі завтовшки 50 мкм. Зрізи відмивали 0,1-молярним фосфатним буфером та поміщали у блокуючий розчин, який містив 1% нормальної сироватки кози та 0,3% Triton X-100. Застосовували подвійне флуоресцентне забарвлення зрізів. Для ідентифікації нейронів використовували

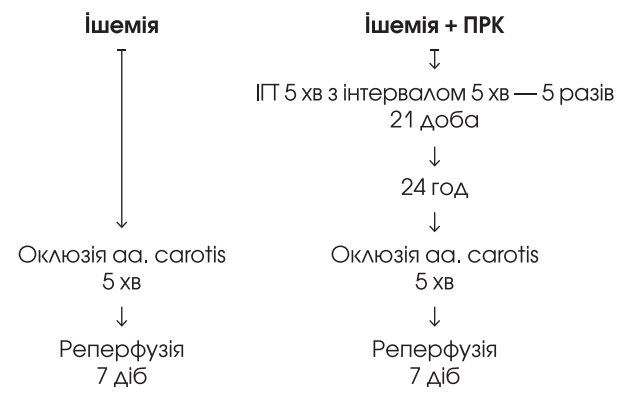


Рис. 1. Протокол моделювання гіпоксичного прекодиціювання при глобальній ішемії мозку в піщанок монгольських

антитіла, специфічні до нейронального ядерного регуляторного білка NeuN (Dako, Данія), для визначення астроцитів — поліклональні антитіла до специфічного маркера астроцитів — гліального фібрилярного кислого білка GFAP (Dako, Данія). Зрізи інкубували з первинними анти-NeuN-антитілами миші (1:1000) та анти-GFAP-антитілами кроля (1:1500) протягом 16 год за температури +4 °C. Після відмивання зрізи інкубували з вторинними протимишачими антитілами, кон'югованими з Alexa Fluor 488 (1:1000) і протикролячими, кон'югованими з Alexa Fluor 555 (1:1000, Molecular probes, США) протягом 1,5 год за кімнатної температури. Після відмивання зрізи поміщали на гістологічні скельця в спеціальне середовище для флуоресцентної мікроскопії Fluorescence Mounting Media (Dako, Данія).

Аналіз зрізів гіпокампа проведено за допомогою конфокального мікроскопа FV1000-BX61WI (Olympus, Японія).

З гіпокампа другої півкулі мозку отримували фронтальні зрізи завтовшки 400 мкм за допомогою чопера (McIlwain tissue chopper, Велика Британія) і заливали в епоксидні смоли за стандартною методикою електронної мікроскопії [6]. З отриманих блоків виготовляли тонкі зрізи, забарвлювали їх метиленовим синім та використовували для вивчення динаміки та ступеня ішемічного ушкодження пірамідних нейронів у CA1 зоні гіпокампа на світлооптичному рівні.

Аналіз тонких зрізів проводили за допомогою мікроскопів Olympus та Leica DM 1000 (Leica Microsystems, Німеччина).

Морфометричний аналіз одержаних препаратів здійснювали за допомогою комп'ютерної системи аналізу зображень Image Tool (США) і Bioquant (R&M Biometrics, США). Підраховували відносну кількість неушкоджених нейронів у зоні CA1 гіпокампа на 100 мкм довжини пірамідного шару. Зображення тканини гіпокампа, отримані з допомогою конфокального мікроскопа, використовували для підрахунку кількості астроцитів на 10 000 мкм² площі CA1 зони.

Статистичний аналіз цифрових даних проводили за допомогою програми Statistica (StatSoft, США). Аналіз вибірок передбачав розрахунок середнього арифметичного значення, стандартного відхилення та стандартної похибки середнього арифметичного значення. Для визначення статистичної значущості розбіжностей між вибірками використовували t-критерій Стюдента, оскільки при проведенні тесту Шапіро—Уїлка дані мали нормальний розподіл. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

У контрольних тварин пірамідні нейрони в зоні CA1 розташовувались у вигляді шару завширшки 3—5 клітин, тіла яких мали світле округле ядро з добре розрізняваними одним чи двома ядерця-

ми та вузькою смужкою дещо темнішої цитоплазми навколо ядра (рис. 2А). На поперечних зрізах гіпокампа видно чітко окреслені апікальні дендрити у поздовжньому розрізі, орієнтовані паралельно у радіальному напрямку.

Після застосування ПРК без наступної ішемізації тварин статистично значущих змін кількості пірамідних нейронів у зоні CA1 не виявлено (рис. 3). У цілому в будові та розташуванні клітин та їх відростків не було суттєвих відмінностей порівняно з контрольною групою тварин (рис. 2В).

За даними наших попередніх досліджень динаміки ушкодження гіпокампа після короточасної ішемії, початкові зміни в нейронах виявлялися через одну добу після оклюзії у вигляді набрякання, просвітлення цитоплазми і збільшення об'єму клітин та ядер. З третьої доби починалися нейродегенеративні зміни пірамідних нейронів, які критично наростали до 7-ї доби [3]. У цей термін переважали некротичні зміни нейронів у зоні CA1 з ознаками каріопікнозу, каріорексису та цитолізу. Світлооптично ушкоджені клітини виглядали гіперхромними, з погано розрізняваними ядрами, зменшеними розмірами тіл. Спостерігали значне розрідження клітин у пірамідному шарі та зменшення його ширини внаслідок дегенерації значної частини нейронів разом з апікальними дендритами (рис. 2Б).

Серед пошкоджених клітин у зоні CA1 гіпокампа в ішемізованих тварин розташовувалися неушкоджені клітини з добре розрізняваним світлим ядром і цитоплазмою, хоча вони виглядали набряклими.

У всіх досліджуваних групах тварин підраховували кількість неушкоджених нейронів з наявними на зрізі ядерцями для запобігання повторному підрахунку клітин на серійних зрізах. У групі тварин з ішемією через 7 діб після 5-хвилинної оклюзії сонних артерій у зоні CA1 гіпокампа спостерігали високий рівень загибелі нейронів. Кількість нейронів, які вижили, становила 58 % (див. рис. 3).

При застосуванні гіпоксичного ПРК перед наступним епізодом глобальної ішемії тварин виявлено більшу (на 28,5 %) кількість пірамідних нейронів, які вижили на 7-му добу після ішемії (див. рис. 3) порівняно з групою ішемізованих тварин. Неушкоджені нервові клітини у тварин цієї групи мали чітко виражені плазматичну та ядерну мембрани, ядра були великими і світлими, чітко розрізнялись ядерця та апікальні дендрити. Соматонейронів мала дещо більші розміри (рис. 2Г), що може свідчити про їх набрякання. Отже, зона CA1 гіпокампа, селективно чутлива до різних ушкоджувальних впливів, структурно була більше збереженою при ішемії після проведення гіпоксичних тренувань.

Для детального аналізу впливу ПРК на пірамідні нейрони зони CA1 гіпокампа в умовах ішемії, а також для оцінки реакції астроцитів проводили імуногістохімічне забарвлення зрізів гіпокампа з використанням специфічних маркерів нейронів [3,

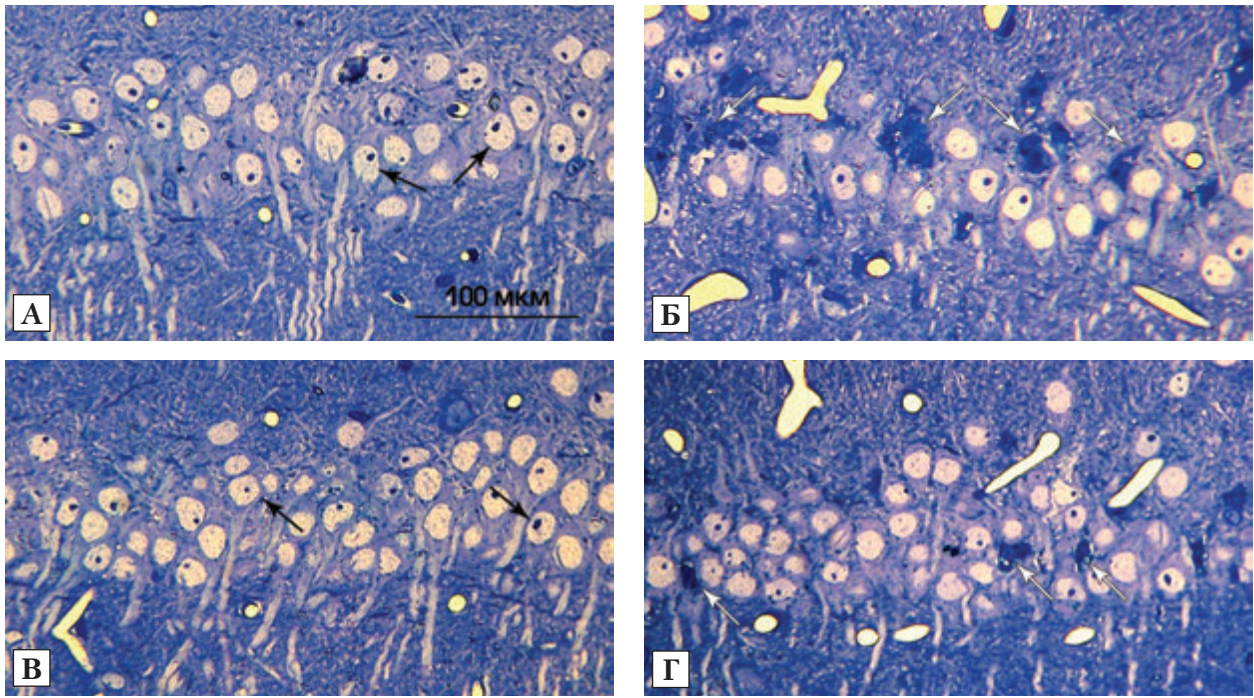
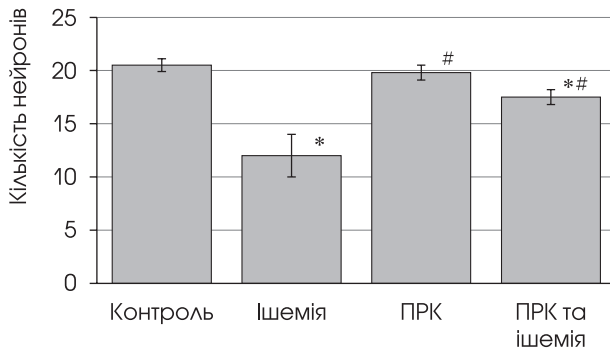
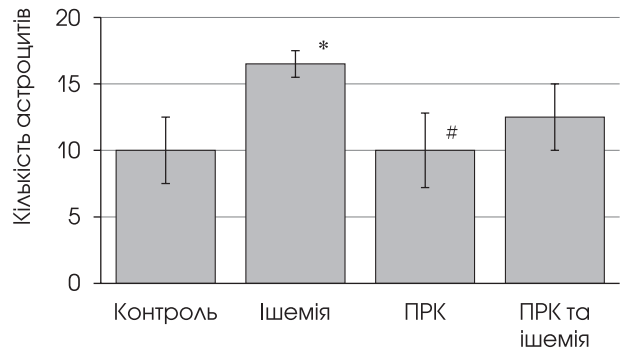


Рис. 2. Фрагменти СА1 зони гіпокампа у піщанок монгольських. Тонкі зрізи, забарвлення метиленовим синім: А — контроль; Б — ішемія; В — прекодиціювання; Г — прекодиціювання + ішемія. Чорними стрілками позначено ядра неушкоджених пірамідних нейронів з ядерцями, білими стрілками — загиблі нервові клітини



* Різниця щодо контролю статистично значуща ($p < 0,05$).
Різниця щодо групи з ішемією без прекодиціювання статистично значуща ($p < 0,05$).

Рис. 3. Кількість непошкоджених нейронів на 100 мкм довжини пірамідного шару в зоні СА1 гіпокампа у піщанок монгольських після прекодиціювання та ішемії



* Різниця щодо контролю статистично значуща ($p < 0,05$).
Різниця щодо групи з ішемією без прекодиціювання статистично значуща ($p < 0,05$).

Рис. 5. Зміни кількості астроцитів на 10 000 мкм² площі зони СА1 гіпокампа у піщанок монгольських після різних експериментальних впливів

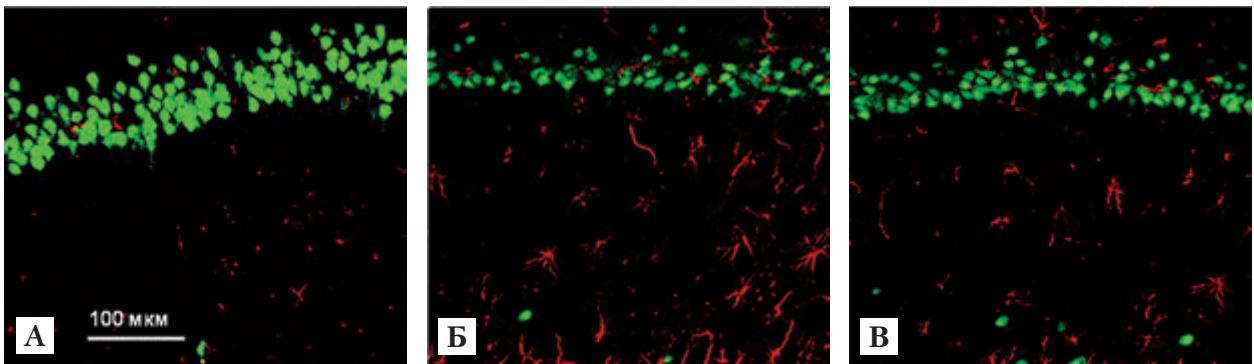


Рис. 4. Імуногістохімічне забарвлення зони СА1 гіпокампа. Зелена флуоресценція відповідає NeuN-позитивним ядрам пірамідних нейронів, червона — GFAP-позитивним тілам астрогліальних клітин: А — контроль; Б — ішемія; В — прекодиціювання + ішемія

5]. За даними імуногістохімічних досліджень та світлової мікроскопії виявлено, що в групі тварин з ішемією була порушена структура шару пірамідних нейронів. При забарвленні зрізів метиленовим синім спостерігали високий ступінь гіперхромності клітин та ознаки загибелі їх шляхом некрозу (див. рис. 2Б), що спричиняло зменшення кількості неушкоджених нейронів. Імуногістохімічно це відповідало зменшенню кількості ядер пірамідних нейронів з NeuN-позитивною флуоресценцією (рис. 4).

При застосуванні попередніх гіпоксичних тренувань зона CA1 гіпокампа була стійкішою до наступного ішемічного впливу. Хоча певна кількість пірамідних нейронів у групі ПРК + ішемія загинула (див. рис. 2Г), кількість нейронів, які вижили, була значно більшою, ніж у групі з ішемією, про що свідчило NeuN-позитивне імунофлуоресцентне забарвлення ядер нейронів (див. рис. 4). Отже, структура пірамідного шару в зоні CA1 гіпокампа в групі ПРК + ішемія була більш збереженою.

При імуногістохімічному забарвленні зони CA1 гіпокампа ішемізованих тварин спостерігали реактивний астроцитоз: гіпертрофію та гіперплазію астроцитів у всіх шарах зони CA1 (*stratum pyramidale*, *stratum radiatum* і *stratum lacunosum-moleculare*) (див. рис. 4), кількість клітин порівняно із контрольною групою була більшою на 65%. У тварин з ПРК відзначено певну гіпертрофію астроцитів у *stratum lacunosum*. Імовірно, відбувалася міграція клітин до *stratum radiatum*, але статистично значущих відмінностей за кількістю астроцитів від контрольної групи не виявлено. В зоні CA1 гіпокампа ішемізованих тварин, попередньо прекодиційованих, спостерігали помірну активацію астроцитів. Відзначено тенденцію до зменшення постішемічної гіперплазії астроцитів (рис. 5).

Обговорення

Як зазначено вище, виражена гіпоксія призводить до пошкодження тканин головного мозку, загибелі нейронів і порушення когнітивних функцій організму, що виявляється погіршенням пам'яті, поведінковими змінами, погіршенням здатності до навчання та іншими патологічними порушеннями [10, 19]. Проте гіпоксія, яка не призводить до пошкодження нейронів, може бути чинником, котрий збільшує толерантність мозкової тканини до подальшого пошкодження ішемією-реперфузією [5, 14, 21]. Показано, що гіпоксія та ішемія як прекодиційовальний чинник збільшує толерантність мозкової тканини при моделюванні ішемії як у щушок, так і в інших гризунів (щурів, мишей) [11, 12]. Зокрема, у роботі К. Kitagawa [15], піонера вивчення впливу ішемічного ПРК, продемонстровано, що 5-хвилинна оклюзія сонних артерій у щушок призводить до відстроченої загибелі нейронів. Проте оклюзія тривалістю 2 хв, яка спричиняла зменшення вмісту високоенергетичних фосфатів і порушення синтезу білків у нервовій тканині, не

призводила до загибелі нейронів і тому була обрана як легкий ішемічний вплив. Одноразова 2-хвилинна ішемія за 1—2 дні до 5-хвилинної ішемії лише частково захищала від відстроченої загибелі нейронів. Проте дві 2-хвилинні ішемічні процедури з інтервалом 1 день за 2 дні до 5-хвилинної ішемії демонстрували повний захист від загибелі нейронів [15]. Це дослідження спричинило значний резонанс, тому що це був новий спосіб досягнення нейропротекції. Згодом отримані результати були підтверджені в багатьох дослідженнях на різних моделях [9, 21]. Результати наших досліджень з використанням інтервальних гіпоксичних тренувань для ПРК узгоджуються з даними інших авторів і підтверджують можливість використання нейропротекторної дії ІГТ при ішемічному ушкодженні.

Можна припустити, що нейропротекція, індукована ПРК, супроводжується суттєвими змінами у генній експресії, тобто є можливість стимулювати за допомогою ПРК генетичне репрограмування клітин, що сприятиме цитопротекції та їх виживанню. У відповідь на ішемічне ПРК не лише підвищується експресія генів, які забезпечують нейропротекцію і регенерацію, а й пригнічується активність генів, котрі призводять до дегенеративних змін унаслідок інсульту [22].

Виділяють дві фази ішемічної толерантності, яку спричиняють ПРК стимули. Рання (негайна) толерантність розвивається протягом декількох хвилин після попереднього впливу подразника і забезпечує короткотривалу (декілька годин) нейропротекцію, реалізується через посттрансляційні модифікації білків. Цей спосіб виникнення толерантності тканин до гіпоксії/ішемії нині успішно впроваджують у кардіохірургічній практиці, проте церебральне ПРК складно застосовувати в клінічній практиці через високоорганізовану структуру мозкової тканини та інші її особливості [1].

У класичному розумінні ПРК реалізується через пізню (відтерміновану) толерантність, для виникнення якої необхідно не менше доби, але триває вона, за різними даними, дні і тижні. При цьому нейропротекція забезпечується через зміни в експресії генів і синтезі білків *de novo* та має важливіше значення для повної відповіді на пошкоджувальну ішемію [22]. За даними експериментів, ПРК-стимул у вигляді епізоду нелетальної ішемії робить мозкову тканину чутливішою (а не стійкою) до подальшої тяжкої ішемії, якщо інтервал між епізодами занадто малий [7].

Феномен ПРК зумовлений існуванням ендогенної системи захисту тканин мозку від пошкодження. Ішемічне/гіпоксичне ПРК спричиняє перепрограмування транскрипції у відповідь на нього, що призводить до встановлення нейропротективного фенотипу, а не деструктивного запального як після інсульту [17]. Механізм церебрального ПРК залучає багато ланок та елементів регуляції клітини і є досить складним, потребує детальніших досліджень.

Існують три основних рівня передачі сигналу: сенсори/тригери (мембранні рецептори, іонні канали, редокс-чутливі ферменти), каскад внутрішньоклітинних медіаторів (вторинні месенджери, NO-синтаза, кінази, транскрипційні фактори) та ефектори (цитопротективні білки) [16, 19].

Перетворення адаптогенного сигналу на рівні геному здійснюється активованими ранніми генами та їх продуктами, серед яких провідну роль відіграють такі транскрипційні фактори, як фактор, індукований гіпоксією, сімейства HIF-1, цАМФ-зв'язувальний реактивний білок CREB та ядерний транскрипційний фактор NF-κB, які регулюють активацію генів пізньої дії. Саме вони під впливом гіпоксичного чи ішемічного ПРК активуються та впливають на свої пізні гени-мішені, продукти яких кооперативно залучаються в процеси пластичності та виживання нейронів при дії пошкоджувальних чинників. До таких проадаптивних білків належать: нейротрофіни, мітохондріальні та цитозольні антиоксиданти, антиапоптозні білки, білки теплового шоку, деякі гормони, іоно- і метаболічні глутаматні рецептори. Крім того, гіпоксичне/ішемічне ПРК може спричинити «перехресну» експресію транскрипційних чинників, що позитивно впливає на збереження нейронів у різних структурах мозку [7, 8, 12, 14].

Отримані нами результати узгоджуються з даними А. В. Чурилової зі співавт. [8], які використовували триразові епізоди помірної гіпоксії як ПРК, що значною мірою запобігало структурним пошкодженням, індукції відстроченого апоптозу, зменшувало поведінкові розлади, підвищувало здатність до навчання, які спостерігали в групі тварин з тяжкою гіпоксією. Поодинокий епізод гіпоксичного ПРК такого ефекту не показав.

Конфлікту інтересів немає.

Усі наведені дані є результатами власних досліджень у рамках бюджету наукового плану Інституту фізіології імені О. О. Богомольця.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Т. К., І. О., Г. С.;

збір та обробка матеріалу — Т. К., І. О., Н. Ч.; статистичне опрацювання даних — Н. Ч.; написання тексту — Т. К., Н. Ч.; редагування — Г. С.

Наведені дані дають підставу припустити, що ПРК у вигляді інтервальних гіпоксичних тренувань, як модель запуску ендогенної нейропротекції, ймовірно, активує зазначені вище механізми виживання нейронів. Цей вид ПРК цікавий тим, що його можна застосувати в майбутньому як неінвазивний метод індукції нейропротективного фенотипу в осіб групи ризику виникнення інсульту мозку. Метою дослідження ПРК є розробка нових терапевтичних засобів для допомоги хворим. З одного боку, ПРК є привабливою експериментальною стратегією для визначення ендогенних захисних чи регенераційних механізмів, які можуть бути індуковані або підтримані терапевтично, з другого — ПРК можна буде використовувати як терапевтичний захід, котрий спричиняє толерантність в індивідів з очікуваними ішемічними станами (пацієнти із субарахноїдальними крововиливами чи транзиторними ішемічними атаками) [1].

Висновки

На підставі аналізу впливу гіпоксичного прекодионування на виживання нейронів в зоні СА1 гіпокампа в умовах експериментальної ішемії мозку можна зробити висновок, що застосування попереднього прекодионування збільшує на 28,5% кількість пірамідних нейронів, які виживають на 7-му добу після ішемії.

Під час імуногістохімічного аналізу впливу гіпоксичного прекодионування на постішемічну активацію макроглії спостерігали тенденцію до зменшення реактивного астрогліозу.

Збільшення кількості нейронів та зменшення постішемічної активації астроцитів свідчать про запуск тривалих ендогенних механізмів нейропротекції запропонованими режимами прекодионування.

Література

- Абусева Б. А., Исмаил-Заде Е. Н., Камчатнов П. Р., Манышева К. Б. Ишемическое прекодиционирование — возможность применения в клинической неврологии // Практическая медицина. — 2017. — Т. 1, № 1(102). — С. 20—27.
- Галушко О. А. Сучасні рекомендації та українські реалії в інтенсивній терапії гострого ішемічного інсульту // Медицина неотложных состояний. — 2013. — № 7. — С. 88—95.
- Коваленко Т. М., Осадченко І. О., Цупиков О. М. та ін. Нейропротекторний ефект кверцетину при експериментальній ішемії мозку // Фізіол. журн. — 2006. — Т. 52, № 5. — С. 21—27.
- Міщенко Т. С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань і організація допомоги хворим з мозковим інсультом в Україні // Укр. вісн. психоневрол. — 2017. — Т. 25, № 1(90). — С. 22—24.
- Скибо Г. Г., Коваленко Т. М., Осадченко І. О. та ін. Структурні зміни в гіпокампі при експериментальній ішемії мозку // Укр. неврол. журн. — 2006. — Т. 4. — С. 38—44.
- Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих. — М.: Мир, 1975. — 324 с.
- Цейтлин А. М., Лубнин А. Ю., Зельман В. Л., Элиава Ш. Ш. Ишемическое прекодиционирование мозга // Международный конгресс «Сердце—мозг». Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2010. — № 3. — С. 11—22.
- Чурилова А. В., Глущенко Т. С., Самойлов М. О. Изменения нейронного гиппокампа и неокортекса крыс под влиянием различных режимов гипобарической гипоксии // Морфология. — 2012. — Т. 141, № 1. — С. 7—11.
- Шляхто Е. В., Баранцевич Е. Р., Щербак Н. С., Галагудза М. М. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга. Ч. 1 // Вестн. РАМН. — 2012. — № 67(6). — С. 42—50.

10. Balduini W. et al. Long-lasting behavioral alterations following a hypoxic/ischemic brain injury in neonatal rats // *Brain Res.* — 2000. — N 859. — P. 318—325.
11. Bhuiyan M. I.H., Kim Y.J. Mechanisms and prospects of ischemic tolerance induced by cerebral preconditioning // *Int Neurol* J. — 2010. — Vol. 14. — P. 203—212.
12. Cai Zh., Manalo D. J., Manalo G., Wei G. et al. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108, N 1. — P. 79—85.
13. Cassella C. R., Jagoda A. Ischemic stroke: advances in diagnosis and management // *Emerg. Med. Clin. North Am.* — 2017. — Vol. 35, N 4. — P. 911—930.
14. Guo Sh. et al. Hypoxic preconditioning improves spatial cognitive ability in mice // *Neurosignals.* — 2006. — Vol. 15, N 6. — P. 314—21. DOI: <http://doi.org/10.1159/000121368>.
15. Kitagawa K., Matsumoto M. et al. 'Ischemic tolerance' phenomenon found in the brain // *Brain Res.* — 1990. — Vol. 528. — P. 21—24.
16. Lee J. C., Tae J. C., Lee H. J. et al. Roles of HIF-1 α , VEGF, and NF- κ B in Ischemic Preconditioning-Mediated Neuroprotection of Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons Against a Subsequent Transient Cerebral Ischemia // *Mol. Neurobiol.* — 2017. — Vol. 54, N 9. — P. 6984—6998.
17. McDonough A., Weinstein J.R. Correction to: Neuroimmune response in ischemic preconditioning // *Neurotherapeutics.* — 2017. — Vol. 15. — P. 511—524.
18. Murry C. E., Jennings R. B. et al. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // *Circulation.* — 1986. — Vol. 74, N 5. — P. 1124—1136. DOI: <http://doi.org/10.1161/01.cir.74.5.1124>.
19. Serebrovskaya T.V., Xi L. Intermittent hypoxia training as non-pharmacologic therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment // *Exp. Biol. Med.* — 2016. — Vol. 241, N 15. — P. 1708—1723.
20. Stocchetti N., Taccone F. S., Citerio G. et al. Neuroprotection in acute brain injury: An up-to-date review // *Crit. Care* — 2015. — Vol. 19, N 1. — P. 1—11. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13054-015-0887-8>.
21. Stokfisz K., Ledakowicz-Polak A., Zagorski M., Zielinska M. Ischaemic preconditioning — Current knowledge and potential future applications after 30 years of experience // *Adv. Med. Sci.* — 2017. — Vol. 62, N 2. — P. 307—316. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.advms.2016.11.006>.
22. Vijayakumar N. T., Sangwan A., Sharma B. et al. Cerebral ischemic preconditioning: the Road so far... // *Mol. Neurobiol.* — 2016. — Vol. 53, N 4. — P. 2579—2593. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12035-015-9278-z>.

Т. Н. КОВАЛЕНКО, И. А. ОСАДЧЕНКО, Н. В. ЧАЙКА, Г. Г. СКИБО

Институт физиологии имени А. А. Богомольца НАН Украины, Киев

Влияние гипоксического прекондиционирования на чувствительность нейронов зоны СА1 гиппокампа при экспериментальной ишемии мозга

Цель — определить эффективность нейропротекторного влияния прекондиционирования (ПРК) на структуру СА1 зоны гиппокампа ишемизированных песчанок монгольских.

Материалы и методы. Исследование влияния ПРК проведено на самцах песчанок монгольских, которых распределили на четыре группы: 1 — контрольные (интактные) животные, 2 — группа животных, у которых моделировали ишемию мозга, 3 — группа животных с ПРК без ишемии, 4 — группа животных с ПРК + ишемия. Перед ишемическим воздействием проводили интервальные гипоксические тренировки (5 раз по 5 мин с 5-минутным интервалом ежедневно на протяжении 21 суток) с применением нормобарических гипоксических газовых смесей (10% O₂ в N₂). Глобальную ишемию мозга моделировали путем окклюзии обеих общих сонных артерий на протяжении 5 мин. Забор ткани мозга проводили на 7-е сутки после окклюзии. На срезах гиппокампа определяли степень ишемического повреждения пирамидных нейронов и астроцитов в СА1 зоне с помощью световой микроскопии и иммуногистохимического метода.

Результаты. Структурный анализ показал, что в группе животных с ишемией на 7-е сутки после 5-минутной окклюзии сонных артерий в зоне СА1 гиппокампа был высокий уровень отсроченной гибели нейронов. В группе животных, подвергавшихся ПРК и ишемии, данная зона была структурно более сохранной. По данным иммуногистохимического исследования, хотя в группе ПРК + ишемия часть пирамидных нейронов погибла, количество выживших нейронов было значительно больше, чем в группе с ишемией. Кроме того, в группе ПРК + ишемия отмечена тенденция к уменьшению постишемической активации астроцитов, хотя их количество было больше, чем в контрольной группе.

Выводы. При анализе влияния гипоксического прекондиционирования на выживание нейронов в зоне СА1 гиппокампа выявлено большее (на 28,5%) количество пирамидных нейронов на 7-е сутки после ишемии по сравнению с группой ишемизированных животных. Увеличение количества выживших нейронов и уменьшение постишемической активации астроцитов свидетельствуют о запуске длительных эндогенных механизмов нейропротекции, инициированных прекондиционированием.

Ключевые слова: гиппокамп, гипоксическое прекондиционирование, глобальная ишемия мозга, нейроны, астроциты.

T. M. KOVALENKO, I. O. OSADCHENKO, N. V. CHAIKA, G. G. SKYBO

Bogomoletz Institute of Physiology of NAS of Ukraine, Kyiv

The effect of hypoxic preconditioning on the sensitivity of neurons of the hippocampal CA1 area in the experimental brain ischemia

Objective — to determine the neuroprotective effects of preconditioning (PC) on the structure of hippocampal CA1 area in ischemic Mongolian gerbils.

Methods and subjects. Study of PC effects was carried out on gerbil males which was divided into 4 groups: 1 — control animals, 2 — group of animals with brain ischemia, 3 — group of animals with PC without ischemia, 4 — group of animals with PC + ischemia. Before ischemia were used interval hypoxic trainings (5 times for 5 minutes at 5-minute intervals every day for 21 days) using normobaric hypoxic gas mixtures (10% O₂ in N₂). Global ischemia was modeled by occlusion of both carotid arteries. The brain tissue was taken 7 days after the occlusion. The thin sections of hippocampus were used for studying a degree of ischemic damage of pyramidal neurons and astrocytes in CA1 area with light microscopy and immunohistochemical methods.

Results. The structural analysis showed the high level of delayed neuronal death in hippocampal CA1 area on the seventh day after 5-minute occlusion in the ischemic group. In the group of animals with PC + ischemia the structural damage of this zone was less evident. Immunohistochemical analysis revealed that the number of survived neurons was significantly higher compared with the group with ischemia. In addition, there was a tendency to reduction of astrocyte's post-ischemic activation in the PC + ischemia group, although the number of astrocytes was higher than in the control group.

Conclusions. Analysing the effects of hypoxic PC in the hippocampal CA1 area under cerebral ischemia it was found the increasing of the quantity of survived pyramidal neurons on the seventh day after ischemia. The number of these neurons was 28.5% higher compared with ischemia group. The increase in the number of survived neurons and the reduction of postischemic activation of astrocytes demonstrate the initiation of long-term endogenous mechanisms of neuroprotection by preconditioning.

Key words: hippocampus, hypoxic preconditioning, global brain ischemia, neurons, astrocytes.

Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

Статті публікуються українською, російською або англійською мовою.

Авторський оригінал подають у двох формах — роздрукований на папері та в електронному вигляді (на магнітному носії або надісланий електронною поштою). Електронна та друкована версії мають бути аналогічними і містити:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори, міста, країни (для іноземців);

- текст (стаття — до 9 с.; огляд, проблемна стаття — до 12 с.; коротка інформація — до 3 с.). Увага! Питання про публікацію в журналі великої за обсягом інформації вирішується індивідуально;

- таблиці, малюнки, графіки, фотографії мають бути вставлені в текст;

- список цитованої літератури (загальна кількість не повинна перевищувати 20, для оглядів — 40, при цьому 50 % з них мають бути менше ніж п'ятирічної давнини);

- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 5 до 10 слів або словосполучень) **трьома мовами:** українською, російською та англійською (переклад має бути точним);

- поштову та електронну адресу, номер телефону одного з авторів для опублікування в журналі;

- фотографію першого автора (якщо авторів більше ніж два або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє), розміром не менше ніж 3 × 4 см;

- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті, поданий на наступній сторінці;

- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково **трьома мовами** надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані. **УВАГА! Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції. Просимо перевіряти правильність написання.** Транслітерацію виконувати згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Статтю підписують усі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконано роботу.

У кінці статті подають **дані щодо конфлікту інтересів** (наприклад, роботу виконано за підтримки компанії N) та **участі кожного автора у написанні статті** (концепція і дизайн дослідження; збір матеріалу; обробка матеріалу; статистичне опрацювання даних; написання тексту; редагування тощо).

Називаючи лікарський препарат, перевагу надавати міжнародній непатентованій назві (INN), її писати з малої літери. У разі потреби навести торгову назву — подавати її з великої літери.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі наукових статей.

Так, статті, що містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту саму структуру, що й стаття, і містити ті самі рубрики, за винятком вступу. Обсяг резюме — одна друкована сторінка.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word без табуляторів і службових символів усередині. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування у статті.

ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ вставляють у текст разом з вихідними даними, які використовували для побудови.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ, виконані професійно вручну малюнки подають в оригіналі (на звороті мають бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення) або в електронному вигляді (відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF або JPEG). Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім латиницею. Порядок оформлення: для монографій — прізвище, ініціали, назва книжки, місце видання (місто, видавництво), рік, кількість сторінок; для статей із журналів та збірників — прізвище, ініціали, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або назва збірника, рік видання, том, номер, сторінки (початкова і остання), на яких розміщено статтю.

УВАГА! У зв'язку з необхідністю створення англійськомовного сайту як однієї з вимог входження до міжнародних наукометричних баз, вносяться **зміни до оформлення списків літератури**. Бібліографічні посилання кирилицею необхідно дублювати англійською мовою (назву брати з англійського резюме) і зазначати мову написання статті в дужках (Ukr) або (Rus). Якщо в першоджерелі немає резюме, слід зробити кваліфікований переклад або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний), географічні назви — згідно зі стандартом УКППТ 1996 (спрощений) за посиланням <https://www.slovyk.ua/translit.php>. Транслітерацію з російської мови можна зробити за посиланням <http://ru.translit.net/?account=bsi>. Зразок оформлення подано на наступній сторінці. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> або <http://www.citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою.

Усі статті, надіслані для публікації у розділах журналу «Оригінальні дослідження», «Експериментальні дослідження», «Огляди», «Лікарські засоби в неврології», підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Для всіх статей визначається рівень унікальності авторського тексту за допомогою програмного забезпечення, що визначає рівень унікальності статті (Unplag: <https://ua.unplag.com/free-plagiarism-checker>). Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернена авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Статті надсилати на адресу:

01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а.

E-mail: vitapol@i.com.ua, vitapol3@gmail.com.

Ліцензійні умови використання наукової статті в «Українському неврологічному журналі»

Ліцензіар _____

(ПІБ автора, співавторів)

надає Ліцензіату, видавцю «Українського неврологічного журналу» ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», безоплатно невиключну ліцензію на використання наукової статті

(назва статті)

згідно з нормами чинного законодавства України.

Ліцензіар гарантує, що володіє виключними авторськими правами на надану Ліцензіату наукову статтю, і передає йому такі права:

- 1) на опублікування статті в «Українському неврологічному журналі»;
- 2) на розміщення наукової статті повністю або частково в мережі Інтернет на сайті журналу;
- 3) на адаптацію та переклад статті згідно з редакційними вимогами;
- 4) на перевірку статті щодо плагіату;
- 5) на використання метаданих статті (назва, ПІБ авторів, анотації, бібліографічні матеріали) шляхом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
- 6) на внесення до різноманітних пошукових систем, наукометричних баз, зокрема міжнародних;
- 7) на передачу, зберігання й опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно до Закону України «Про захист персональних даних» від 01.06.2010 р.

Ліцензіар

(М.П. наукової установи, що засвідчує підпис Ліцензіара)

Зразки дублювання джерел англійською мовою для сайту

Стаття

Ткачишин О. В. Ультразвукові параметри серця у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену геморагічним інсультом, після раннього відновного періоду // Український неврологічний журнал. — 2018. — № 2. — С. 43—50.

Tkachyshyn OV. Ultrasonic parameters of the heart in patients with essential hypertension, complicated with hemorrhagic stroke, after an early recovery period (Ukrainian). Ukrainskyi nevrolohichnyi zhurnal [Ukrainian neurological journal] (Ukrainian). 2018;2:43-50. DOI: <http://doi.org/10.3978/UNJ2018243>

Боброва В. И., Никифоров С. Н., Шевченко Л. А. Терморегуляция организма человека: норма и патология // Український неврологічний журнал. — 2018. — № 3—4. — С. 17—25.

Bobrova VI, Nikiforov SM, Shevchenko LA. Thermoregulation of the human body: norm and pathology (Russian). Ukrainskyi nevrolohichnyi zhurnal [Ukrainian neurological journal] (Ukrainian). 2018;3-4:17-25. DOI: <http://doi.org/10.3978/UNJ2018-3-17>

Книжка

Мішалов В. Г., Теслюк І. І., Копчак В. М. Діагностика та хірургічне лікування гнійних ускладнень калькульозного холециститу. — К.: Віт-А-Пол, 2003. — 92 с.

Mishalov VG, Teslyuk II, Kopchak VM. Diagnostika ta khirurgichne likuvannya gniinikh uskladnen' kal'kul'oznogo kholetsistitu [Diagnostics and surgical treatment of festering complications of calculous cholecystitis] (Ukrainian). Kyiv: Vit-A-Pol; 2003:92.