



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

Нейрорадіологічні ознаки енцефалопатії
у дітей з розладами спектра аутизму

Постінсультні когнітивні порушення
та предиктори їх збереження

Ятрогенна депресія Фредеріка Шопена



www.ukrneuroj.com.ua

www.vitapol.com.ua

№ 3—4 // 2021

ВІТ-А-ПОЛ
ВИДАВНИЧА ГРУПА

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

Український неврологічний журнал

№ 3—4 (60—61)
2021

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 з медичних наук. Категорія «Б»
Наказ МОН України від 17.03.2020 № 409

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 «Наукова періодика України»,
«Україніка наукова» Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського
Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

Київ
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»
2021

Український неврологічний журнал

Головний редактор

В. С. МЕЛЬНИК

Голова редакційної ради

Л. І. СОКОЛОВА

Редакційна рада

В. П. Лисенюк (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

Т. М. Черенько (Київ)

Т. С. Міщенко (Харків)

В. І. Цимбалюк (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)

Т. І. Нєгрич (Львів)

V. Lisnic (Молдова)

І. М. Карабань (Київ)

Г. Г. Скибо (Київ)

E. Trinka (Австрія)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

Відповідальний секретар

К. В. Антоненко

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 № ЗВР від 28.10.2021 р.

Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 4757 від 5.08.2014 р.

Дизайн та верстка

В. С. Мамчич

Відповідальний секретар

О. М. Берник

Літературний редактор

О. Г. Молдованова

Адреса редакції та видавця

03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова,
19а, оф. 3

Телефони редакції

(44) 298-00-60, 298-00-61

E-mail: vitapol3@gmail.com

Друк

ФОП Гордукова І. Є.
м. Кам'янець-Подільський,
вул. Привокзальна, 20
(Код ЄДРПОУ 2228230489)

Ум. друк. арк. 6,27

Замовлення № 0321N

Наклад – 1000 прим.

Формат 60 × 84/8

Папір офсетний, безкислотний ☺

Друк офсетний

Підписано до друку 02.11.2021 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.

ДО 180-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ ЗАСНУВАННЯ НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

5 Професор М. М. Лапінський і студентство

Т. А. ДОВБОНОС

Professor M. M. Lapinskyi and students

T. A. DOVBONOS

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

11 Механізми гліколізу та біоенергетичний стан клітин на етапах кардіохірургічних втручань у пацієнтів з гіпоксично-ішемічними ураженнями головного мозку

Д. С. МАНЬКОВСЬКИЙ

*Mechanisms of glycolysis and bioenergy state of cells
at the stages of cardiosurgical interventions in patients with hypoxic —
ischemic impairments of the brain*

D. S. MANKOVSKY

16 Нейрорадіологічні ознаки енцефалопатії у дітей з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу

Д. В. МАЛЬЦЕВ

*Neuroradiological signs of encephalopathy in children
with autism spectrum disorders associated with genetic folate deficiency*

D. V. MALTSEV

31 Постінсультні когнітивні порушення: результати скринінгу з використанням MMSE і MoCA та предиктори їх збереження після лікування в Інсультному центрі

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

*Post-stroke cognitive impairment: screening with MMSE and MoCA
and predictors of their persistence after treatment at the Stroke Center*

Y. V. FLOMIN, V. G. GURIANOV, L. I. SOKOLOVA

42 Досвід спостереження хворих на герпетичний гангліоневрит в умовах неврологічного стаціонару

Г. Г. СИМОНЕНКО

Experience of patients with herpetic ganglioneuritis observation in the neurological hospital

H. H. SYMONENKO

49 Клініко-неврологічні характеристики у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки в стадії загострення та ремісії

О. В. ДЕМИДАС

Clinical neurological manifestations in patients suffering from peptic ulcer disease in the acute phase and in remission

O. V. DEMYDAS

54 Взаємозв'язок між параметрами ходьби, когнітивними порушеннями та атрофією головного мозку у пацієнтів із хворобою Паркінсона та «населення, яке нормально старіє»

П. Ю. ДЯЧЕНКО, І. І. ЛЕТА, Г. С. МОСКОВКО

Corelation of gait parameters, cognitive impairment and brain atrophy in patients with Parkinson's disease and the «normally aging population»

P. Y. DIACHENKO, I. I. LETA, G. S. MOSKOVKO

НЕВРОЛОГІЯ І МИСТЕЦТВО

61 Ятрогенна депресія: випадок Фредеріка Шопена [англійською]

В. І. БЕРЕЗУЦЬКИЙ, М. С. БЕРЕЗУЦЬКА

Iatrogenic depression: the case of Frederic Chopin [in English]

V. I. BEREZUTSKYI, M. S. BEREZUTSKA

ДО УВАГИ АВТОРІВ

72 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

Професор М. М. Лапінський і студентство



26 жовтня 1881 р. на базі медичного факультету Імператорського університету імені Святого Володимира у Києві виникло Клінічне товариство студентів-медиків — перше на теренах Російської імперії об'єднання молодих науковців у галузі медицини. Деякі дослідники історії товариства вважають 1889—1890 рр. найбільш значущим періодом у становленні цієї молодіжної наукової організації [1]. У цей рік головою Клінічного товариства студентів-медиків був обраний студент Михайло Лапінський, який на цій посаді продемонстрував неабиякі організаторські здібності. На прийомі у ректора університету М. Лапінський домогся надання товариству права користуватися власним штемпелем, що означало повне визнання студентської організації і розширювало можливості її легальної наукової діяльності. За час головування М. Лапінського

Люблю та поважаю молодість, бо пам'ятаю свою.
М. І. Пирогов

було впорядковано і поліпшено матеріальну базу студентської лабораторії при факультетській терапевтичній клініці. Фонди бібліотеки товариства поповнилися на 404 видання, що в 4 рази перевищувало бібліографічні надбання протягом попередніх восьми років його існування. Активна позиція очільника сприяла зростанню авторитету і матеріального забезпечення товариства, а також заохочуванню студентської громади до наукової роботи. У цей період кількість гуртківців збільшилася на 25% і досягла 80 осіб.

Активну життєву і наукову позицію М. Лапінський займав впродовж усього подальшого життя вже як викладач, власним прикладом і підтримкою

допомагаючи молодим науковцям у прагненні до оволодіння професійними знаннями. У січні 1912 р. як перший завідувач кафедри нервових хвороб медичного факультету університету Св. Володимира М. Лапінський був запрошений разом з професорами М. О. Оболонським, Ф. Г. Яновським і А. А. Тржецьським виступити на урочистостях з нагоди 30-річного ювілею студентського товариства [1]. Постійною підтримкою, благодійними пожертвами та наставницькими порадами професор М. М. Лапінський завоював особливу симпатію серед представників молодіжної науки і разом з професорами Ф. Ф. Мерингом та В. В. Чирковим був обраний почесним членом студентського товариства медичного факультету [2].

Просвіропейська орієнтованість та систематичне самовдосконалення стали запорукою кар'єрного злету і тривалої професійної реалізації випускника Київського університету 1891 р. (диплом з відзнакою), стипендіата кафедри систематичного і клінічного вчення про нервові та душевні хвороби (під керівництвом професора І. О. Сікорського), а згодом приват-доцента і професора М. М. Лапінського. Можливо, саме ці життєві пріоритети не лише забезпечили його успіх як лікаря, викладача та науковця, а і дали йому змогу вижити в умовах революцій, еміграції та двох світових воєн. Однак велич особистості професора М. М. Лапінського та його авторитет



Історія Клінічного товариства студентів-медиків університету Св. Володимира, 1913 р.



Професори медичного факультету Імператорського університету Св. Володимира (перший ліворуч сидить професор М. М. Лапінський)

серед колег і студентів, на нашу думку, не обмежуються його суто науковими надбаннями.

Дворянин за походженням Михайло Микитович народився у 1862 р. у поміщицькій родині колезького асесора та обер-офіцера Лапінського у с. Смолигівка Чернігівської губернії [3]. За декілька років по тому батько помер, а мати Марія Михайлівна (у дівоцтві Сокоцька) прагнула самотужки дати ґрунтовну освіту єдиному сину. З дитинства хлопчика навчали грі на скрипці та флейті, співу, іноземним мовам.



М. М. Лапінський на початку професійної кар'єри

Любов до музики і театру, особливо до творів Р. Вагнера, Михайло пронесе через усе буремне життя та зуміє прищепити нащадкам та багатьом учням. Важливим пріоритетом у вихованні молоді майбутній професор вважатиме гармонійний розвиток особистості з обов'язковим вивченням іноземних мов і естетичним розвитком, а не лише освіту за фахом.

З Історичної записки, що вийшла друком 1908 р. до сторіччя Чернігівської чоловічої гімназії, відомо, що М. Лапінський був її вихованцем у 1873—1881 рр. і закінчив навчання зі срібною медаллю [4]. Знання німецької, французької, грецької мов та латини, які вивчали у гімназії, дало змогу майбутньому досліднику читати іншомовні наукові праці, пройти стажування у кращих клініках Франції, Німеччини, Австрії, вільно спілкуватись і листуватись з іноземними колегами, регулярно відвідувати міжнародні фахові зібрання та друкуватись закордоном.

За чотири роки до М. Лапінського Чернігівську гімназію закінчив також зі срібною медаллю майбутній професор університету Св. Володимира Микола Волкович. Згодом Михайло Микитович друкуватиметься у журналі

«Хірургія» і братиме участь у засіданнях Київського товариства хірургів, заснованого М. М. Волковичем у 1908 р. Можливо, саме тоді формувались такі пріоритети наукової та наставницької діяльності професора Лапінського, як виховання у молодих науковців широкого клінічного мислення, колегіальної етики і міждисциплінарного підходу до вирішення складних клінічних завдань.

Професійна взаємодія з терапевтами і хірургами дала змогу докторанту М. Лапінському успішно виконати дисертаційну роботу «О заболеваниях сосудов при страданиях периферических нервных стволів» (1897), про що свідчить висловлена колегам письмова подяка [3]. Співпраця неврологів та хірургів сприяла розвитку нейрохірургічного напрямку київської медичної школи, а також підтримувалася професором у роки діяльності в еміграції. Будучи завідувачем кафедри Загребського університету, М. М. Лапінський брав участь в організації Югославського отонейроофтальмологічного товариства, перше засідання якого 19 січня 1927 р. було присвячене експериментальним роботам з проблеми лікування пухлин гіпофіза [5].

Безсумнівно, у київський період приват-доцент (1898), а згодом професор (екстраординарний — з 1904 р., ординарний — з 1908 р.) М. М. Лапінський був взірцем успішно реалізованої людини як у професійному, так і в особистому плані. У Михайла Микитовича та його дружини Марії Олександрівни народилися донька Анна (1900) і син Микита (1901), на якого батько покладав найбільші надії. У 1904 р. київський професор виграв конкурс на заміщення посади завідувача кафедри у таких видатних російських психіатрів і неврологів, як Баженов, Розенбах, Осипов, Жуковський тощо [6].

М. М. Лапінський також завідував неврологічним відділенням на 60 ліжок, яке займало цегляний і дерев'яний бараки міської лікарні цесаревича Олександра (Олександрівська лікарня). На клінічній базі кафедри був також дерев'яний барак для проведення навчального процесу та лабораторних досліджень (патогістологічних і аналізу спинномозкової рідини). За спогадами Б. М. Маньківського, лекції для студентів професор Лапінський читав двічі на тиждень у VIII—IX семестрах. З клінічною і науково-дослідною метою на кафедрі використовували міографію, плетизмографію та інші апаратні методики [7].

Авторитетний у медичних колах професор працював також на посаді голови Фізико-медичного товариства і товариша голови Психіатричного товариства. Михайло Микитович неодноразово виступав із просвітницькими лекціями перед широкою аудиторією, викладав на Самаритських жіночих курсах, був членом педагогічної ради медичного відділення Вищих жіночих курсів. Найвідомішою і цитованою сучасним поколінням психологів та педагогів є лекція і однойменна монографія «О развитии личности у женщины» (1915).

Реалізується зароджена ще під час стажування в європейських клініках мрія про

застосування гідро- та електро-терапії у лікуванні нервових хвороб, створюється Бульварно-Кудрявський санаторій. У цьому популярному медичному закладі проходив лікування видатний український письменник М. Коцюбинський. Тут вперше застосували штучні дозовані хвилі для ванн, гідравлічного, ротаторного, вихрового, проточного, підводного та надводного масажу. Лікарська практика у стінах закладу успішно поєднувалася з науковою діяльністю. У 1901 р. у Німеччині виходять друком клінічні спостереження професора Лапінського «Про гострий ішемічний параліч» з аналізом психоневрологічних виявів інсульту і досвіду впровадження спеціальних вправ «по ходьбе и беге, гальванизации и фарадизации, а также лечения водой». Клінічні роботи Михайла Микитовича стали логічним продовженням його ранніх патоморфологічних досліджень ендартеріїту і періартеріїту мозкових судин, а також атероматозу магістральних судин базисної поверхні мозку (праці 1896 р.). Так було започатковано цереброваскулярний напрям науково-дослідницької роботи, який залишиться пріоритетним для всіх наступних поколінь співробітників кафедри.

Наукові праці М. Лапінського перевидавали у типографіях Києва, Берліна, Бонна, Лейпцига, Парижа, Москви, Санкт-Петербурга, Казані. За професійну діяльність професор Лапінський був нагороджений орденами Св. Анни 2-го (1914) та 3-го (1907) ступеня, Св. Станіслава 2-го (1911) і 3-го ступеня, світло-бронзовою медаллю «У пам'ять 300-річчя царювання Романових».

Успішна кар'єра і достаток не засліплювали, а навпаки, спонукали викладачів клінічних кафедр провадити безоплатні консультації у лікарнях для бідних і переповненому пораненими у роки Першої світової війни Військовому шпиталі. У 1915 р. М. Лапінський стає кавалером ордена Святого Володимира за

діяльність у Товаристві Червоного Хреста в умовах військового часу. Добročинна діяльність професора Лапінського передбачала також перерахування коштів, зокрема від публікації навчальних і наукових видань та виступів, на користь вдів і дітей-сиріт, а також на потреби студентського наукового гуртка. У 1914 р. побачив світ навчальний посібник М. Лапінського «Схемы: 1) Кровообращения в головном мозгу; 2) Расстройства речи». Як зазначено на титульній сторінці, весь прибуток від видання перераховано на користь Студентського клінічного товариства.

Саме у цей період діяльності професора Лапінського на медичному факультеті у Києві навчався майбутній видатний письменник Михайло Булгаков. Дослідники його творчості вважають, що особистість київського професора-невролога, діяльність клініки для лікування неврозів, а також лекції з проблем головного болю (гемікранії) на кафедрі нервових хвороб могли прислужитись автору «Майстра



На титулі монографії М. Лапінського (1914) зазначено: «Весь доход від видання іде на користь Студентського клінічного товариства»



М. М. Лапінський, 1921 р.

і Маргарити» під час написання твору [8].

За примхою невблаганної долі зовсім в інших умовах довелося зустріти професора Лапінського молодшому брату М. Булгакова Миколі, хоча значущість цього знайомства була неменшою. Втративши все у вирі революції і громадянської війни, вимушений емігрант М. М. Лапінський після декількох років поневірянь у різних країнах Європи у 1921 р. змушений починати все спочатку на теренах Королівства сербів, хорватів і словенців. На

запрошення керівництва Загребського університету він очолив кафедру і клініку неврології та психіатрії (Neuroloko-psihijatrijska klinika), де згодом буде встановлене його погруддя як засновника. Спочатку Михайло Микитович займає посаду за контрактом, а з 4 травня 1926 р. його зараховують ординарним професором медичного факультету Загребського університету [9, 10].

Незважаючи на соціально-політичні потрясіння і загибель сина, непохитними залишаються відданість професора Лапінського професії, гуманістичні принципи та підтримка молоді. У листі до рідних 16 січня 1922 р. майбутній кавалер ордена Почесного легіону, фахівець з проблеми бактеріофагів і директор Інституту імені Ф. д'Ерреля у Парижі Микола Булгаков писав: «После довольно бедственного года, проведенного мною в борьбе за существование, я окончательно поправил свои легкие и решил снова начать учебную жизнь... Работал в тифозном отделении с 50 больными, и Бог меня вынес целым и невредимым... И уехал в Университет (Загребский), куда меня устроил проф. Лапинский по моим бумагам» [8].

Попри скрутні умови, професор Лапінський докладав чимало зусиль для забезпечення

прийнятних умов навчання і наукової роботи на новоствореній кафедрі. Робоча програма з навчальної дисципліни передбачала вивчення у VII семестрі питань загальної неврології під традиційною назвою «пропедевтика невропатології», а захворювання нервової системи вивчали у курсі «спеціальної невропатології і психіатрії» протягом IX—X семестрів [9].

Проблеми фізіології і патології нервової системи завжди входили в коло наукових інтересів М. Лапінського. Його ранні експериментальні роботи зробили значний внесок у розуміння динамічної локалізації функцій у спинному мозку, механізмів спінальних автоматизмів і явища діашизу. У Загребі Михайло Микитович активно підтримував морфологічні та експериментальні роботи своїх підлеглих, у розпорядженні яких були бактеріологічна, гістологічна, хімічна і гематологічна лабораторії, а також фотолaboratorія та експериментальна станція, в якій утримувалися мурчак, кролики і бабуїни. Внесок М. Лапінського як наставника та керівника високо поцінував його вихованець С. Поляк, результатом п'ятирічних досліджень якого стала двотомна монографія «Основні системи чутливих волокон кори головного мозку у приматів». У праці, опублікованій у 1932 р. у США, висловлено подяку очільнику загребської кафедри, на базі якої було розпочато роботу [11].

Світова економічна криза на межі 1920—1930-х років загострює конкурентні стосунки в академічній царині югославських університетів. Після відставки 11 травня 1928 р. з посади завідувача кафедри Загребського університету 65-річний професор Лапінський декілька років викладав студентам-медикам Белградського університету, а у 1931—1934 рр. завідував клінікою Російського товариства Червоного Хреста [12].

Поховавши дружину і переживши лихоліття Другої світової



Психоневрологічна та офтальмологічна клініки, вул. Маруліцевої, 1, Загреб



Амбулаторія товариства Російського Червоного хреста, м. Белград, Королівство Югославія, 1930-ті роки



О. О. Кугушев, онук М. М. Лапінського

війни у Белграді, під впливом нової геополітичної ситуації в Югославії літній професор разом із дочкою Анною та онуком вирушив в останню подорож до далекої Аргентини. Тернистий життєвий шлях Михайла Микитовича Лапінського завершився 1949 р. у Вісенте Лопез, неподалік від столиці Аргентини Буенос-Айриса [13].

Анна Кугушева (Лапінська) стала керівницею французької школи в Пунта Чіка. Онук М. Лапінського — Олександр Олександрович Кугушев, який народився 1931 р. у Франції, навчався в Югославії, Австрії, Швейцарії та Аргентині. Нині мешкає у Парку Менло (Північна Каліфорнія,

США). Під час спілкування з онуком М. Лапінського відчувається міцний зв'язок поколінь у цій родині. Володіючи сімома мовами, журналіст О. Кугушев відвідав понад 70 країн світу, став видавцем і засновником інтернет-видання CyberGnostics. Олександр Олександрович зізнався, що саме дідусь мав найбільший вплив на його долю і формування людських цінностей. Перу О. О. Кугушева належить біографічна книга «Під колесом історії», яка містить сторінки щоденника дочки професора М. Лапінського, а також міркування автора про різні соціально-політичні обставини, які вливали на долі декількох поколінь європейців.

Розмірковуючи над тим, ким же був професор Лапінський для багатьох поколінь студентів-медиків в університетах Києва, Загреба, Белграда, є підстави вважати неоціненним його внесок у розвиток і становлення студентської молоді різних країн. Доказом цього є сузір'я його учнів, які стали видатними лікарями, славетними вченими і організаторами охорони здоров'я та медичної освіти. Серед учнів М. М. Лапінського є представники різних медичних спеціальностей. Можливо,



На шляху до Аргентини на борту корабля «Самрана», 1948 р.



О. Кугушев «Під колесом історії», сторінки щоденника А. Кугушевої (дочки М. М. Лапінського)

це пояснюється надзвичайно широким колом патологій, які у різні роки досліджував М. М. Лапінський. Окрім раніше зазначених, це проблеми алгології (зокрема невралгії трійчастого і сідничного нервів), механізми ноцицепції, опис больових точок (телалгій) у надпліччі (дерматом CIV) і нижній третині стегна, проблема оцінки стану сегментарного вегетативного апарату, формулювання принципу метамерності та використання «сигнальних точок» в акупунктурі, розвиток концепції проєкційних зон Захар'їна—Геда, трактування вісцеросенсорного рефлексу, дослідження трофічної функції нервової системи, нейрокогнітивних наслідків черепно-мозкової травми, екстрапірамідних порушень, основ експериментальної епілептології, соматоневрології тощо. Численні посилання на праці М. М. Лапінського можна зустріти у роботах XX—XIX ст.

фахівців різних спеціальностей: неврологів, психіатрів, психологів, фізіологів, вертебрологів, ортопедів, акушерів-гінекологів, гастроентерологів, хірургів, рефлексотерапевтів, фізіотерапевтів, реабілітологів, ревматологів, соціологів, педагогів.

До найвідоміших учнів і послідовників М. Лапінського належать професор дитячої психіатрії Г. Є. Сухорева, завідувач кафедри неврології та психіатрії Віленського університету О. Ф. Владичко, завідувач кафедри психіатрії Мінського медичного інституту Г. Гольдблат, завідувач неврологічного відділення Робочої лікарні та кафедри 2-го Київського медичного інституту В. Г. Лазарєв, видатний вегетолог, член-кореспондент АМН СРСР Г. І. Маркелов, завідувач кафедри фізіотерапії Київського інституту вдосконалення лікарів А. Р. Киричинський. Особливо слід виділити завідувача

кафедри нервових хвороб Київського медичного інституту і Київського інституту вдосконалення лікарів, наукового керівника Психоневрологічного інституту та одного з організаторів Інституту геронтології АМН СРСР Б. М. Маньківського, який окрім професійних досягнень мав сміливість першим повернути із забуття ім'я славетного учителя у монографії, виданій до сторіччя Київського медичного інституту (1941). Йому також належить перший аналіз наукової спадщини і спроба періодизації дослідницької діяльності професора Лапінського.

Упевнена, що велич постаті М. М. Лапінського, багатовекторність професійних вподобань прогресивного науковця, його життєві пріоритети, як і непохитність у надзвичайних життєвих обставинах, лишаються важливими орієнтирами для нових поколінь молодих учених і студентів.

Т. А. ДОВБОНОС

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Література

1. Свінцицький І. А. Студентське наукове товариство імені О. А. Киселя: славетні сторінки минулого та перспективи на майбутнє // Український науково-медичний молодіжний журнал. — 2011. — № 1. — С. 6—16. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unmmj_2011_1_3.
2. Свинцицкий И. А. Научная деятельность студентов Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца: прошлое, настоящее, будущее // Материалы IV открытого съезда представителей молодежных медицинских научных организаций: Сб. статей. — Иркутск, 2012. — Вып. 4. — С. 12—16.
3. Довбонос Т. А. Київський період життя і професійної діяльності професора Михайла Микитовича Лапінського // Укр. неврол. журн. — 2014. — № 2. — С. 100—107.
4. Столетие Черниговской гимназии 1808—1908. Короткая историческая записка. — Чернигов: тип. Губ. правл., 1906. — 475 с. <https://viewer.rusneb.ru/ru/rsl01003739681?page=238>.
5. The first meeting of Yugoslav otological-neurological-ophthalmological society held in Zagreb on January 19, 1927 // Lijec. Vjesn. — 1927. — Vol. 49. — P. 383.
6. Шерешевский А. М., Рохлина М. Л., Том А., Кестнер И. Знаменательные и юбилейные даты невропатологии и психиатрии 1988 г. // Журн. невропат. и психиатр. имени С. С. Корсакова. — 1988. — № 1. — С. 114—115.
7. Маньковский Б. Н. К истории кафедры нервных болезней // Сто лет Киевского медицинского института (1841—1941). — К.: Медгиз, 1947. — С. 125—137.
8. Виленский Ю. Г. Доктор Булгаков. — К.: Здоров'я, 2010. — 472 с.
9. Barac B. The Neurology Clinic and Institute of Neuropathology at the University of Zagreb Medical School // Neurologija. — 1984. — Vol. 33(3—4). — P. 113—134.
10. Dugacki V. Ruski emigranti na Medicinskom fakultetu // Sveuciste u Zagrebu medicinski fakultet List Medicinskog fakulteta. — 2010. — 29 br. 1. — P. 105—106.
11. Poljak S. The main afferent fiber systems of the cerebral cortex in primates (in 2 Vol.). — Berkeley, 1932. — 370 p.
12. Довбонос Т. А. Михайло Микитович Лапінський. Відомі й невідомі сторінки біографії // Укр. неврол. журн. — 2013. — № 3. — С. 18—23.
13. Незабываемые могилы: российское зарубежье: некрологи 1917—1997: в 6 т / Российская гос. б-ка. Отд. лит. рус. зарубежья; сост. В. Н. Чуваков; под ред. Е. В. Макаревич. — М.: Пашков дом, 2004. — Т. 4. — С. 50.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Довбонос Т. А. Професор М. М. Лапінський і студентство // Український неврологічний журнал. — 2021. — № 3—4. — С. 5—10. <http://doi.org/10.30978/UNJ2021-3-5>.
Dovbonos TA. Professor Lapinskyi MM and students (in Ukrainian). Ukrainian Neurological Journal. 2021;3—4:5-10. <http://doi.org/10.30978/UNJ2021-3-5>.



Д. С. МАНЬКОВСЬКИЙ

ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ

Механізми гліколізу та біоенергетичний стан клітин на етапах кардіохірургічних втручань у пацієнтів з гіпоксично-ішемічними ураженнями головного мозку

Мета — вивчити особливості біоенергетичного забезпечення окисного гомеостазу у пацієнтів з гіпоксично-ішемічними ураженнями головного мозку до та після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу.

Матеріали і методи. Клініко-біохімічне дослідження проведено у 38 пацієнтів, з них у 14 з ішемічним інсультом, у 15 з енцефалопатією, у 9 з тяжкою когнітивною дисфункцією.

Результати. Аналіз метаболічних індикаторів активності гліколізу та енергетичного гомеостазу клітин до та після кардіохірургічних втручань виявив закономірності змін: дезорганізація механізмів гліколізу, інтенсифікація анаеробних механізмів при одночасному обмеженні енергозабезпечення клітин. Отримані дані свідчать на користь формування у пацієнтів після кардіохірургічних втручань специфічного післяопераційного метаболічного забезпечення біоенергетики, що слід розглядати як один з пускових механізмів гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку, та індивідуалізації антиоксидантної церебропротекції в доопераційний період з урахуванням стану біоенергетичного обміну клітин та механізмів гліколізу, які домінують.

Висновки. Доопераційна антиоксидантна церебропротекція як засіб профілактики гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку при виконанні кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу має ґрунтуватися на визначенні біоенергетичних та метаболічних резервів, виснаження яких антиоксидантними засобами у доопераційний період слід вважати недоцільним, оскільки активація анаеробного гліколізу при одночасному метаболічному пригніченні мітохондріальної біоенергетики можуть бути чинником формування чи поглиблення ішемічного ураження головного мозку.

Ключові слова: гіпоксично-ішемічні ураження головного мозку, кардіохірургія, біоенергетичний обмін.

Гіпоксично-ішемічні ураження (ГІУ) головного мозку (ГМ) у кардіохірургічних пацієнтів, зокрема при використанні штучного кровообігу (ШК), є актуальною проблемою клінічної неврології, кардіохірургії та інтенсивної терапії [5, 14]. Дослідження з цієї проблематики акцентують увагу на ролі низки чинників ризику розвитку ГІУ ГМ (доопераційного соматичного стану [2], неврологічного статусу [3], клініко-анамнестичних та інтраопераційних чинників) та можливих механізмів ГІУ ГМ унаслідок кардіохірургічного втручання (КХВ) [8].

Одним із універсальних механізмів, що призводять до патології клітин, вважають розвиток окисного стресу (ОС) як неспецифічної реакції окисного гомеостазу, а ГМ особливо чутливий до окисного пошкодження внаслідок високої швидкості споживання кисню, надлишкового вмісту ліпідів та відносної недостатності антиоксидантних ферментів порівняно з іншими тканинами [15].

Ефективність функціонування гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) залежить від ендотеліальних клітин, астроцитів і перичитів, порушення функцій яких зумовлює дисфункцію ГЕБ [10]. При ГІУ ГМ клітинний ОС спричиняє мітохондріальне

Стаття надійшла до редакції 26 вересня 2021 р.

окисне ушкодження, що може призвести до апоптозу та/або некрозу. Апоптоз, спричинений ОС, пов'язують з інгібуванням нейрогенезу. Описано, що при ОС відбуваються зміни у мітохондріальному транспортному шляху електронів та утворення активних форм кисню (АФК). Дисфункцію мітохондріального енергетичного обміну та ОС розглядають як основні чинники розвитку ГУ [4]. Вважається, що ОС порушує структуру мітохондріальної ДНК, активуючи регенеративні полімерази, які блокують основний механізм утилізації глюкози в клітинах з накопиченням проміжних продуктів обміну. Саме проміжні продукти обміну запускають основні механізми клітинної патології [6]. Недавні дослідження показали потенційний зв'язок між РНК, АФК та мітохондріальною дисфункцією при ГУ ГМ і нейродегенеративних захворюваннях [4, 6, 13, 16].

Формування ГУ ГМ відбувається у два етапи: перший ініціюється недостатнім постачанням кисню і глюкози, що спричиняє первинну, а потім — вторинну енергетичну недостатність, зумовлену реперфузією [13, 16]. Зменшення надходження кисню до ГМ не дає змоги підтримувати аеробний обмін, зокрема окисний метаболізм мітохондрій. Установлено, що загальний метаболізм мітохондрій знижується після інсульту протягом 6 год і, як наслідок, припиняється окисне фосфорилування, тому відбувається порушення електронного транспортного ланцюга і перехід до анаеробного обміну [17]. Загальновідомо, що накопичення лактату може спричинити ацидоз. Хоча анаеробний гліколіз дає змогу вижити астроцитам, збільшення вмісту лактату протягом гіпоксії негативно впливає на їх метаболізм. У таких умовах продукція неокисненого АТФ в астроцитах неможлива, оскільки закиснення середовища призводить до незворотних ушкоджень астроцитів [11, 12]. Незважаючи на очевидні шкідливі наслідки накопичення лактату внаслідок анаеробного обміну, доведено, що лактат є альтернативним джерелом метаболізму нейронів. Припускають, що лактат може бути основним субстратом ГМ. У контексті ішемії встановлено, що лактат є важливим альтернативним субстратом для енергетики при нестачі глюкози [9, 13].

Ефекти гіпоксії передбачають загальну супресію обміну речовин, особливо киснезалежних шляхів продукції АТФ, а отже, тих шляхів, які залежать від споживання АТФ. Первинне зниження рівня високоенергетичних фосфатів провокує гальмування Na^+/K^+ -насоса, який залежить від АТФ, його порушення спричиняє накопичення всередині клітини іонів натрію, кальцію і води, що призводить до утворення цитотоксичного набряку. Це зумовлює деполяризацію мембран та підвищене вивільнення збудливих нейротрансмітерів, особливо глутамату. Ацидоз впливає на продукцію АТФ в астроцитах, а отже, на поглинання глутамату, що має важливе значення, особливо під час гіпоксичної ішемії, через посилення накопичення глутамату [4, 6].

Мета роботи — вивчити особливості біоенергетичного забезпечення окисного гомеостазу у пацієнтів з гіпоксично-ішемічними ураженнями головного мозку до та після кардіохірургічного втручання з використанням штучного кровообігу.

Матеріали і методи

У дослідження було залучено 38 пацієнтів з ГУ ГМ після КХВ з використанням ШК, зокрема з ішемічним інсультом — 14 осіб, з енцефалопатією — 15, з тяжкою когнітивною дисфункцією — 9.

Діагностику неврологічного статусу проводили відповідно до клінічних протоколів. Клініко-біохімічне дослідження виконували на доопераційному (за 3—5 діб) та післяопераційному (через 5—7 діб) етапах КХВ [7]: оцінку показників активності аеробного та анаеробного окиснення здійснювали за вмістом малату, пірувату, лактату в еритроцитах. Вміст пірувату досліджували за методом Цоха-Ломпрехта, який ґрунтується на тому, що за наявності лактатдегідрогенази піруват відновлюється до лактату, а кількість відновленого пірувату еквівалентна кількості НАДН. Визначали спектрофотометрично за довжини хвилі 340 нм. Вміст малату (індикатор аеробного гліколізу) вивчали за методом Хохорста: за наявності малатдегідрогенази малат перетворюється на щавелево-оцтову кислоту, а її зв'язування гідрозин-гліцериним буфером забезпечує повне його окиснення. Утворення відновленої форми НАД еквівалентне кількості окисненого малату. Визначали спектрометрично ($\lambda = 340$ нм). Таким самим методом досліджували вміст лактату (індикатор стану анаеробного гліколізу), однак метаболічний механізм, який лежить в основі визначення лактату дещо інший, необхідна наявність лактатдегідрогенази. Утворення відновленої форми НАД еквівалентне кількості окисненого лактату, зміни вмісту якого реєстрували спектрометрично ($\lambda = 340$ нм). Рівень вмісту аденілових нуклеотидів визначали хроматографічним методом у системі діоксан-ізопропанол-вода-аміак (4 : 2 : 4 : 1). Ідентифікацію аденозиндифосфорної (АДФ), аденозинмонофосфорної (АМФ) і аденозинтрифосфорної (АТФ) кислот виконано в ультрафіолетовій зоні за допомогою апарата «УФС-365» при $\lambda = 260$ нм [7].

Застосовували методи статистики та клінічної інформатики, зокрема варіаційної статистики, вірогіднісний розподіл даних з наступним оцінюванням статистичної значущості результатів на етапах КХВ [1]. Як основні критерії оцінки змін використовували відносні біохімічні показники стану ОГ, метаболічний індекс (МІ — співвідношення вмісту до та після КХВ), метаболічний коефіцієнт ($\text{MK} = -\text{MI} \cdot \log_2 \text{MI}$) та метаболічний ефект (МЕ, питома частка метаболічного чинника у дезорганізації метаболічної системи) кожного з біохімічних показників. Для визначення напряму і сили взаємозв'язку застосовували коефіцієнт рангової

кореляції Спірмена. Розрахунки виконано за стандартними методиками з використанням адаптованої до середовища Excel програми [1].

Результати та обговорення

У післяопераційний період показники біоенергетичного стану клітин і активності гліколізу змінювалися. З'ясовано, що найбільш змінюваним показником біоенергетичного забезпечення окисно-відновних процесів на етапах КХВ є рівень малату (табл. 1). Разом з тим знижується активність анаеробного окиснення, що призводить до зменшення окисної активності у циклі Кребса. На молекулярному рівні гліколізу виявляється статистично значущим ($p < 0,001$) зростанням вмісту лактату. Цим клініко-метаболічним ознакам біоенергетичного стану властиві значущі ($p < 0,001$) метаболічні індекси та клінічна інформативність (див. табл. 1).

Після операції статистично значущо ($p < 0,001$) змінилися показники біоенергетики клітин, зокрема зареєстровано статистично значуще зростання вмісту АМФ на тлі зменшення рівня АТФ і АДФ. За

величиною МІ найбільш значущі зміни виявлено у АДФ. Саме цей показник характеризується найбільшою клінічною інформативністю щодо впливу на стан біоенергетики клітин (табл. 2). Визначено коефіцієнти, що відображують системотвірну роль окремих біохімічних індикаторів біоенергетичного обміну клітин (K_C).

Найбільший (перших три рангових місця) системотвірний вплив (найбільша кількість кореляційних взаємозв'язків) на процеси біоенергетичного обміну властивий метаболічним індикаторам (див. табл. 2): вмісту АТФ ($K_C = 0,213 \pm 0,020$), пірувату ($K_C = 0,176 \pm 0,008$) і малату ($K_C = 0,171 \pm 0,013$).

Отже, аналіз метаболічних індикаторів активності гліколізу та енергетичного гомеостазу клітин до та після КХВ дав змогу з'ясувати закономірності змін (дезорганізація механізмів гліколізу, інтенсифікація анаеробних механізмів (потребує додаткового киснезабезпечення) при одночасному обмеженні енергозабезпечення клітин).

Отримані дані свідчать про формування у пацієнтів після КХВ специфічного метаболічного забезпечення біоенергетики, що слід розглядати як

Т а б л и ц я 1

Показники активності гліколізу та біоенергетичного енергообміну клітин у пацієнтів з гіпоксично-ішемічними ураженнями головного мозку до та після кардіохірургічних втручань

| Показник | До операції | Після операції | МІ | МК, біт | МЕ, % | ρ |
|--------------------------------|---------------|----------------|-------------|---------------|------------|--------|
| Аеробний і анаеробний гліколіз | | | | 0,318 ± 0,013 | 6,2 ± 6,1 | |
| Лактат, мкмоль/г Нв | 3,615 ± 0,051 | 5,407 ± 0,006* | 0,67 ± 0,01 | 0,114 ± 0,003 | 2,4 ± 0,1 | 5 ↑ |
| Піруват, мкмоль/г Нв | 0,185 ± 0,007 | 0,121 ± 0,001* | 1,53 ± 0,03 | 0,292 ± 0,016 | 5,6 ± 0,2 | 4 ↓ |
| Малат, мкмоль/г Нв | 0,185 ± 0,003 | 0,226 ± 0,002* | 1,22 ± 0,03 | 0,549 ± 0,025 | 10,6 ± 0,3 | 1 ↑ |
| Біоенергетичний стан клітин | | | | 0,293 ± 0,008 | 6,0 ± 0,1 | |
| АТФ, мкмоль/г Нв | 1,960 ± 0,016 | 1,198 ± 0,001* | 1,64 ± 0,01 | 0,352 ± 0,009 | 7,5 ± 0,2 | 3 ↓ |
| АДФ, мкмоль/г Нв | 0,576 ± 0,007 | 0,337 ± 0,002* | 1,71 ± 0,02 | 0,406 ± 0,016 | 8,1 ± 0,2 | 2 ↓ |
| АМФ, мкмоль/г Нв | 0,134 ± 0,002 | 0,208 ± 0,001* | 0,65 ± 0,01 | 0,117 ± 0,003 | 2,4 ± 0,1 | 6 ↑ |

Різниця щодо значення показника до лікування статистично значуща ($p < 0,001$).

ρ — ранг змін; ↑ — зростання; ↓ — зниження.

Т а б л и ц я 2

Кореляційна решітка значущих внутрішньосистемних взаємозв'язків ($p < 0,05$) між показниками стану біоенергетичного обміну у пацієнтів з гіпоксично-ішемічними ураженнями головного мозку після кардіохірургічного втручання

| | Лактат | Піруват | Малат | АТФ | АДФ | АМФ |
|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Лактат | × | — | +0,076 | — | +0,085 | -0,076 |
| Піруват | — | × | -0,190 | — | +0,183 | +0,156 |
| Малат | +0,076 | -0,190 | × | +0,263 | +0,089 | -0,140 |
| АТФ | - | - | +0,263 | × | +0,180 | -0,197 |
| АДФ | +0,085 | +0,183 | +0,089 | +0,180 | × | — |
| АМФ | -0,076 | +0,156 | -0,140 | -0,197 | — | × |
| K_C (M ± m) | 0,079 ± 0,002 | 0,176 ± 0,008 | 0,171 ± 0,013 | 0,213 ± 0,020 | 0,120 ± 0,026 | 0,139 ± 0,025 |

K_C — середнє значення кореляційних взаємозв'язків; m — стандартна похибка середнього значення.

один з пускових механізмів ГІУ ГМ. Це потребує індивідуалізації антиоксидантної церебропротекції в доопераційний період з урахуванням стану біоенергетичного обміну клітин та домінуючих механізмів гліколізу.

Висновки

У пацієнтів з гіпоксично-ішемічними ураженнями головного мозку після кардіохірургічного втручання з використанням штучного кровообігу відбуваються значущі метаболічні зміни, властиві інтенсифікації анаеробного та пригнічення аеробного окиснення: зростання вмісту лактату в 1,5 разу, малату — в 1,2 разу при зменшенні рівня пірувату в 1,5 разу. Для оцінки стану окиснення слід використовувати вміст пірувату, який має найбільш значущий коефіцієнт системотвірного впливу ($0,176 \pm 0,00$).

Аналіз вмісту аденілових нуклеотидів у пацієнтів з гіпоксично-ішемічними ураженнями головного мозку після кардіохірургічного втручання з використанням штучного кровообігу виявив формування мітохондріально-енергетичного дефіциту, про що свідчило зменшення вмісту АТФ на 60,1%, АДФ — на 70,9% при зростанні рівня АМФ на 55,2%. Для оцінки стану біоенергетичного обміну можна використовувати вміст АТФ, який має

Конфлікту інтересів немає.

Література

- Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Моріон, 2000. — 320 с.
- Маньковський Д. С. Гіпоксично-ішемічні ураження головного мозку: прогностична цінність клініко-анамнестичних факторів для оцінки їх ризику при кардіохірургічних втручаннях з використанням штучного кровообігу // The world of science and innovation. 12th International scientific and practical conference (01—03 July 2021, London, United Kingdom). — London: Cognum Publishing House, 2021. — P. 232—237.
- Маньковський Д. С. Церебральний кровообіг та фактори ризику формування гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку при кардіохірургічних пацієнтів при використанні штучного кровообігу // 36. тез наук. праць міжнар. науково-практ. конф. (м. Київ, 9—10 липня 2021 р.). — К.: Київський медичний науковий центр, 2021. — С. 22—26.
- Остапченко Л. І., Гребіник Д. М. Біохімічні механізми загибелі клітин: молекулярні механізми загибелі клітин / Курс лекцій зі спецкурсу. — К.: ННЦ «Інститут біології», 2014. — 100 с.
- Тодуров Б. М., Кузьмич І. М., Тарабрін О. О. Порушення функції центральної нервової системи після операцій зі штучним кровообігом у пацієнтів з низькою фракцією викиду лівого шлуночка // Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. — 2015. — № 2. — С. 82—90. <http://repo.odmu.edu.ua:80/xmlui/handle/123456789/2260>.
- Ушакова Г. О., Бабець Я. В., Кириченко С. В. Молекулярні механізми розвитку енцефалопатії: монографія / За ред. проф. Г. О. Ушакової. — Дніпро: ДНУ імені Олеся Гончара, 2017. — 203 с.
- Щербань Н. Г., Горбач Т. И., Гусева Н. Р. Лабораторные методики для изучения состояния антиоксидантной системы организма и уровня перекисного окисления липидов // Методические рекомендации для докторантов, аспирантов, магистрантов, исполнителей НИР. — Харьков: ХНМУ, 2014. — 36 с.
- An N., Yu W. F. Difficulties in understanding postoperative cognitive dysfunction // J. Anesth. Perioper. Med. — 2017. — Vol. 4. — P. 87—94.
- Gopagondanahalli K. R., Li J., Fahey M. C. et al. Preterm hypoxic-ischemic encephalopathy // Front. Pediatr. — 2016. — N 4. — P. 114. <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00114>.
- Kok W. F., van Harten A. E., Koene B. M. et al. A pilot study of cerebral tissue oxygenation and postoperative cognitive dysfunction among patients undergoing coronary artery bypass grafting randomised to surgery with or without cardiopulmonary bypass // Anaesthesia. — 2014. — Vol. 69(6). — P. 613—622. doi: 10.1111/anae.12634.
- Ma P., Mao X. Y., Li X. L. et al. Baicalin alleviates diabetes-associated cognitive deficits via modulation of mitogen-activated protein kinase signaling, brain-derived neurotrophic factor and apoptosis // Mol. Med. Rep. — 2015. — Vol. 12(4). — P. 6377—6383. doi: 10.3892/mmr.2015.4219.
- Michinaga S., Koyama Y. Protection of the blood-brain barrier as a therapeutic strategy for brain damage // Biol. Pharm. Bull. — 2017. — Vol. 40(5). — P. 569—575. doi: 10.1248/bpb.16100991.
- Partridge W. M. Blood-brain barrier biology and methodology // J. Neurovirol. — 2009. — Vol. 5(6). — P. 556—569. doi: 10.3109/13550289909021285.
- Reineke D., Winkler B., König T. et al. Minimized extracorporeal circulation does not impair cognitive brain function after coronary artery bypass grafting // Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. — 2015. — Vol. 20(1). — P. 68—73. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivu341>.
- Scharfberg E., Daenens M., Lemaitre F. Astrocyte-derived adenosine is central to the hypoglycemic effect of glucose // Scientific Reports. — 2016. — Vol. 6. — P. 191—207. doi: 10.1038/srep19107.
- Sofroniew M. V., Vinters H. V. Astrocytes: biology and pathology // Acta Neuropathol. — 2010. — Vol. 119(1). — P. 7—35.
- Zou R., Shi W., Tao J., Li H., Lin X., Yang S. Neurocardiology: cardiovascular changes and specific brain region infarcts // Biomed. Res. Int. — 2017. — 5646348. doi: 10.1155/2017/5646348/.

найбільш значущий коефіцієнт системотвірного впливу ($0,213 \pm 0,02$).

Доопераційна антиоксидантна церебропротекція як засіб профілактики гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку при виконанні кардіохірургічного втручання зі штучним кровообігом має ґрунтуватися на визначенні біоенергетичних (вміст АТФ) та метаболічних (рівень пірувату) резервів, виснаження яких антиоксидантними засобами у доопераційний період слід вважати недоцільним, оскільки активація анаеробного гліколізу при одночасному метаболічному пригніченні мітохондріальної біоенергетики може бути чинником формування чи поглиблення гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням змін окисної модифікації білків як можливих механізмів формування гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку після кардіохірургічного втручання з використанням штучного кровообігу.

Подяки. Автор вдячний за технічну та консультативну допомогу канд. біол. наук, старшому науковому співробітнику, завідувачці лабораторного відділу ДУ «Інститут ортопедії і травматології НАМН України» Ф. С. Леонтєвій.

Д. С. МАНЬКОВСКИЙ

ГУ «Институт сердца МЗ Украины», Киев

Механизмы гликолиза и биоэнергетическое состояние клетки на этапах кардиохирургических вмешательств у пациентов с гипоксически-ишемическими поражениями головного мозга

Цель — изучить особенности биоэнергетического обеспечения окислительного гомеостаза у пациентов с гипоксически-ишемическими поражениями головного мозга до и после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения.

Материалы и методы. Клинико-биохимическое исследование проведено у 38 пациентов, из них у 14 с ишемическим инсультом, у 15 с энцефалопатией, у 9 с тяжелой когнитивной дисфункцией.

Результаты. Анализ метаболических индикаторов активности гликолиза и энергетического гомеостаза клеток до и после кардиохирургических вмешательств выявил закономерности изменений: дезорганизация механизмов гликолиза, интенсификация анаэробных механизмов при одновременном ограничении энерго-снабжения клеток. Полученные данные свидетельствуют в пользу формирования у пациентов после кардиохирургических вмешательств специфического послеоперационного метаболического обеспечения биоэнергетики, что следует рассматривать в качестве одного из пусковых механизмов гипоксически-ишемических поражений головного мозга, и индивидуализации антиоксидантной церебропротекции в дооперационный период с учетом состояния биоэнергетического обмена клеток и доминирующих механизмов гликолиза.

Выводы. Дооперационная антиоксидантная церебропротекция как средство профилактики гипоксически-ишемических поражений головного мозга при выполнении кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения должна базироваться на определении биоэнергетических и метаболических резервов, истощение которых антиоксидантными средствами в дооперационный период следует считать нецелесообразным, поскольку активация анаэробного гликолиза при одновременном метаболическом угнетении митохондриальной биоэнергетики является фактором формирования или усугубления ишемического поражения головного мозга.

Ключевые слова: гипоксически-ишемические поражения головного мозга, кардиохирургия, биоэнергетический обмен.

D. S. MANKOVSKY

SI «Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv

Mechanisms of glycolysis and bioenergy state of cells at the stages of cardiosurgical interventions in patients with hypoxic — ischemic impairments of the brain

Objective — to study the features of bioenergetic provision of oxidative homeostasis (OH) in patients with hypoxic-ischemic brain lesions (HIBL) before and after cardiac surgery (CS) using artificial circulation (AC).

Methods and subjects. Clinical and biochemical studies were performed in 38 patients, including 14 with ischemic stroke, 15 with encephalopathy, and 9 with severe cognitive dysfunction.

Results. Analysis of metabolic indicators of glycolysis activity and energy homeostasis of cells before and after CS revealed the patterns of changes in the disorganization of glycolysis mechanisms, intensification of anaerobic mechanisms while limiting the energy supply of cells. The obtained data confirm the formation of specific postoperative metabolic provision of bioenergy in patients with CS, which should be considered as one of the triggers of HIBL and individualization of antioxidant cerebroprotection in the preoperative period, taking into account the state of bioenergetic metabolism of cells and the dominant mechanisms of glycolysis.

Conclusions. Preoperative antioxidant cerebroprotection as a means of prevention of hypoxic-ischemic brain lesions during cardiac surgery using artificial circulation should be based on the determination of bioenergetic and metabolic reserves, the depletion of which by antioxidant drugs suppression should not be considered, as activation of anaerobic glycolysis at simultaneous metabolic suppression of mitochondrial bioenergetics is a factor of formation or aggravation of ischemic lesions of brain.

Key words: hypoxic-ischemic brain lesions, cardiosurgery, bioenergetic metabolism.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Маньковский Д. С. Механизмы гликолиза та биоенергетичний стан клітин на етапах кардіохірургічних втручань у пацієнтів з гіпоксично-ішемічними ураженнями головного мозку // Український неврологічний журнал. — 2021. — № 3—4. — С. 11—15. <http://doi.org/10.30978/UNJ2021-3-11>.

Mankovsky D. S. Mechanisms of glycolysis and bioenergy state of cells at the stages of cardiosurgical interventions in patients with hypoxic — ischemic impairments of the brain (in Ukrainian). Ukrainian Neurological Journal. 2021;3—4:11-15. <http://doi.org/10.30978/UNJ2021-3-11>.



Д. В. МАЛЬЦЕВ

Інститут експериментальної і клінічної медицини
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Київ

Нейрорадіологічні ознаки енцефалопатії у дітей з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу

Результати 5 метааналізів вказують на асоціацію розладів спектра аутизму (РАС) з генетичним дефіцитом фолатного циклу (ГДФЦ) у дітей. У таких випадках формується специфічна енцефалопатія з переважанням імунозалежних шляхів патогенезу, радіологічні ознаки якої недостатньо вивчено.

Мета — описати типові нейровізуалізаційні ознаки енцефалопатії у дітей з ГДФЦ і РАС та встановити кореляції між клінічними ознаками, механізмами пошкодження нервової системи і даними нейровізуалізації для оптимізації алгоритму діагностики, моніторингу та лікування.

Матеріали і методи. Ретроспективно проаналізовано медичні дані 225 дітей (183 хлопчики і 42 дівчинки) віком від 2 до 9 років з ГДФЦ, у яких відзначено клінічні вияви РАС. Діагноз РАС встановлено дитячими психіатрами за критеріями DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) та ICD-10 (The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems). Патогенні поліморфні варіанти генів фолатного циклу визначали методом полімеразної ланцюгової реакції з рестрикцією. Нейровізуалізацію проводили за допомогою магнітно-резонансної томографії головного мозку у конвенційних режимах (T1- і T2-зважені, FLAIR) на томографах з величиною магнітної індукції котушки 1,5 Тл. Для вивчення асоціацій між досліджуваними показниками застосовували показник відношення шансів і 95% довірчий інтервал.

Результати. Виявлено 5 основних груп нейровізуалізаційних ознак, характерних для лейкоенцефалопатії, скроневого медіанного склерозу, PANS/PITANDS/PANDAS, перенесених природженої CMV-нейроінфекції та постнатальних енцефалітів, малих аномалій розвитку ЦНС. Нейровізуалізаційні ознаки тісно асоційовані з результатами спеціальних лабораторних тестів, які характеризують відомі імунозалежні механізми пошкодження ЦНС, і появою відповідних клінічних синдромів церебральної дисфункції, що узгоджується із сучасними концепціями основних інфекційно зумовлених або автоімунних уражень нервової системи у пацієнтів з імуносупресією. Виділено лабораторно-радіологічно-клінічні комплекси (вірусіндукований скроневий медіанний склероз, автоімунний лімбічний енцефаліт, автоімунний субкортикальний енцефаліт, автоімунне або вірусіндуковане демієлінізувальне ураження півкуль великого мозку, наслідки перенесених нейроінфекцій та малі аномалії розвитку головного мозку).

Висновки. Енцефалопатія у дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ, має складний патогенез і є наслідком різних комбінацій низки імунозалежних форм ураження ЦНС, зумовлюючи гетерогенний клініко-радіологічний фенотип.

Ключові слова: герпесвіруси, лейкоенцефалопатія, скроневий медіанний склероз, PANDAS, аномалії розвитку мозку.

Одним із важливих досягнень у психіатрії та неврології останніх років є встановлення асоціації між генетичним дефіцитом фолатного циклу (ГДФЦ) і розладами спектра аутизму (РАС) у дітей.

Докази такої асоціації ґрунтуються на результатах щонайменше п'яти метааналізів рандомізованих контрольованих клінічних досліджень [15, 20, 27, 28, 30] і низки додаткових рандомізованих контрольованих випробувань [11], результати яких досі не систематизовані. Показано, що ГДФЦ призводить

Стаття надійшла до редакції 8 липня 2021 р.

до розвитку низки типових біохімічних порушень [10], які зумовлюють особливу форму імунodefіциту [19] і пов'язані з цим оксидативний стрес, котрий персистує [4], системне запалення, зокрема гіперпродукцію фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α) та інших прозапальних цитокінів з нейротоксичною дією [18], опортуністичні нейротропні інфекції, зокрема спричинені вірусами герпесу 6 (HNV-6) і 7 (HNV-7) типу [23], антимошкові автоімунні реакції до автоантигенів нейронів [2] та мієліну [33]. Видається очевидним, що ці три імунозалежні механізми церебрального пошкодження відіграють важливу роль у розвитку енцефалопатії при ГДФЦ, одним із клінічних виявів якої є PAC, однак загальну концепцію патогенезу хвороби досі належним чином не оформлено. Оскільки більшість вивчених шляхів ураження центральної нервової системи (ЦНС) при ГДФЦ мають імуніоопосередкований характер, говорять про специфічне порушення нейроімунного інтерфейсу як модель формування енцефалопатії в таких випадках, що може бути використано при плануванні та проведенні клінічних досліджень у цьому напрямі.

Корисним для клінічної практики був би опис типових радіологічних ознак такої енцефалопатії, що поліпшило би виявлення хвороби та оптимізувало оцінку тяжкості стану пацієнта і ефективності лікувальних втручань. J. P. Hegarty та співавт. у спеціально спланованому клінічному дослідженні недавно показали, що радіологічні дані можуть бути потенційно інформативними для прогнозування результатів реабілітації дітей з PAC [13].

З огляду на багатокомпонентність патогенезу енцефалопатії при ГДФЦ, слід очікувати виявлення комплексу нейровізуалізаційних ознак, які теоретично мають корелювати з реалізацією певних механізмів церебрального пошкодження, які є причиною їх розвитку, і появою клінічних симптомів, котрі є наслідком їх виникнення.

Мета роботи — описати типові нейровізуалізаційні ознаки енцефалопатії у дітей з генетичним дефіцитом фолатного циклу і розладами спектра аутизму та встановити кореляції між клінічними ознаками, механізмами пошкодження нервової системи і даними нейровізуалізації для оптимізації алгоритму діагностики, моніторингу та лікування.

Матеріали і методи

Ретроспективно проаналізовано медичні дані 225 дітей (183 хлопчики і 42 дівчинки) віком від 2 до 9 років з ГДФЦ та клінічними виявами за типом PAC. Усі вони були пацієнтами спеціалізованої нейроімунологічної клініки «Vivere» (реєстраційне досьє від 22.12.2018 № 10/2212-М). Отримання даних для дослідження та обробку матеріалу проведено згідно з договором № 150221 від 15.02.2021 р. та висновком комісії біоетичної експертизи (протокол № 140 від 21.12.2020 р. НМУ імені О. О. Богомольця).

Клінічний діагноз PAC встановлено дитячими психіатрами за критеріями DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) та ICD-10 (The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems).

Патогенні поліморфні варіанти генів фолатного циклу визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з рестрикцією на підставі виявлення заміни нуклеотидів MTHFR C677T у моноформі ($n = 68$), а також у поєднанні з іншими замінами нуклеотидів — MTHFR A1298C, MTRR A66G і/або MTR A2756G ($n = 157$). Ці особи утворили досліджувану групу. До контрольної групи ввійшла 51 клінічно здорова дитина (37 хлопчиків та 14 дівчаток) аналогічного вікового розподілу, які не страждали на ГДФЦ.

Оцінювали тяжкість клінічних симптомів PAC за спеціалізованою шкалою Aberrant Behavior Checklist (ABC).

Лабораторне параклінічне обстеження дітей груп спостереження проводили з урахуванням сучасних уявлень щодо механізмів пошкодження ЦНС при PAC, асоційованих з ГДФЦ. Діагностику реактивованих герпесвірусних інфекцій здійснювали методом ПЛР лейкоцитів крові (відділ нейробіохімії Інституту нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України) відповідно до даних дослідження G. L. Nicolson та співавт. [23].

Виявлення β -гемолітичного стрептокока групи А проводили шляхом бактеріологічного посіву зі слизової ротоглотки на селективному поживному середовищі або за специфічним антиоксичним імунітетом у сироватці крові (антистрептолізин-О, антистрептодорназа, антигіалуронідаза) (ELISA; MDI Limbach Berlin GmbH, Німеччина) [6]. Додатково проводили визначення панелі Канінгем (Cunningham Panel™) з метою ідентифікації автоантитіл до нейронів підкіркових гангліїв (ELISA, cell-based assay; Moleculera Labs Inc, США). Оцінювали результати серологічних досліджень сироватки крові на предмет виявлення специфічних антинейрональних автоантитіл, які валідовані як маркери автоімунних лімбічних енцефалітів у дітей та дорослих, а саме автоантитіл до глутамінокисної декарбоксілази (GADA), калієвих каналів нейронів, амфіфізину, NMDA-рецепторів нейронів, GABA, CV2, Yo, Ro, Hu, AMPAR 1 і 2 (імунферментний аналіз; MDI Limbach Berlin GmbH, Німеччина), що відповідає сучасним підходам до діагностики автоімунних лімбічних енцефалітів [22].

Сироваткову концентрацію ФНП- α вимірювали методом імунферментного аналізу (норма < 8,1 пг/мл) («Сінево», Україна).

Нейровізуалізацію проводили за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку у конвенційних режимах (T1- і T2-зважені, FLAIR) на томографах з величиною магнітної індукції котушки 1,5 Тл. Відео-електроенцефалографічний моніторинг здійснювали шляхом 30-хвилинного

запису біоелектричної активності кори головного мозку дитини у стандартних відведеннях з пробами фотостимуляції та гіпервентиляції.

Статистичну обробку матеріалу проводили шляхом порівняльного і структурного аналізу. Для визначення вірогідності відмінностей між показниками у групах спостереження використовували параметричний Т-критерій Стьюдента з показником довірчої ймовірності (p) та непараметричний критерій — число знаків Z за Ю. В. Урбахом. Вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$ і $Z < Z_{0,05}$. Для вивчення асоціацій між досліджуваними показниками застосовували відношення шансів (ВШ) та 95 % довірчий інтервал (ДІ).

Для проведення статистичних розрахунків користувалися програмою Microsoft Excel.

Результати та обговорення

Аналіз МР-знімків у дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ, як і очікувалося, виявив низку нейровізуалізаційних ознак, які були типовими для цієї категорії пацієнтів і не спостерігалися у здорових осіб. Усі виявлені нейрорадіологічні ознаки можна об'єднати щонайменше в 5 різнорідних груп за їх характером. По-перше, відзначено вияви лейкоенцефалопатії різного ступеня тяжкості з переважним порушенням мієлінізації в білій речовині тим'яних часток півкуль великого мозку перивентрикулярно в так званих перитригональних зонах — ділянках термінальної мієлінізації (89 % випадків у досліджуваній групі та лише 17 % — у контрольній групі, $p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$). Оскільки радіологічні вияви лейкоенцефалопатії спостерігали майже в усіх пацієнтів досліджуваної групи, можна вважати ці зміни класовою ознакою для дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ. По-друге, мали місце вияви скроневого медіанного склерозу (temporal mesial sclerosis) з ураженням гіпокампів, парагіпокампальних звивин, мигдалеподібних тіл і острівців (67 % випадків у досліджуваній групі та лише 12 % — у контрольній групі, $p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$). По-третьє, виявлено симптоми гіпертрофії підкіркових гангліїв півкуль великого мозку, здебільшого — хвостатих ядер, з компресією передніх рогів бічних шлуночків (39 % випадків у досліджуваній групі та лише 7 % — у контрольній групі, $p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$). По-четверте, діагностували нейрорадіологічні

ознаки природженої CMV-нейроінфекції (відповідно 7 та 2 % випадків, $p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$) і залишкові явища постнатально перенесених вірусних енцефалітів (16 та 0 % випадків, $p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$). По-п'яте, ідентифікували вияви так званих малих аномалій розвитку головного мозку (48 і 22 % випадків, $p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$) (рис. 1).

Поєднання 4—5 груп нейрорадіологічних ознак енцефалопатії розглядали як повний нейровізуалізаційний фенотип хвороби, тоді як наявність 1—3 груп інструментальних ознак ураження головного мозку — як неповний. Повний фенотип відзначено щонайменше в 40 % випадків, а неповний — у 60 %. Повний нейрорадіологічний фенотип енцефалопатії був асоційований з тяжчим клінічним станом пацієнта за шкалою ABC порівняно з особою з неповним фенотипом ($p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$).

Лейкоенцефалопатія, яка виявлялася на МР-знімках у вигляді плямисто або мозаїчно нерівномірно розподіленого гіперінтенсивного сигналу помірної або слабкої вираженості з нечіткими контурами в T2-зваженому режимі та режимі FLAIR, відрізнялася за тяжкістю і поширеністю у пацієнтів досліджуваної групи (рис. 2, 3).

Можна було визначити дифузну форму лейкоенцефалопатії, за якої порушення мієлінізації були майже рівномірно розподілені між різними частками півкуль великого мозку (22 % випадків). Частіше відзначали вогнищеві форми ураження білої речовини півкуль, причому тим'яна частка залучалася найчастіше, особливо — в перивентрикулярній зоні, де, як відомо, дозрівання мієліну протягом онтогенезу відбувається найпізніше. Лобно-скронево-тим'яні ураження білої речовини півкуль великого мозку мали місце в 13 % випадків, скронево-тим'яні — у 16 %, лобно-тим'яні — в 11 %, лобно-скронево- — в 3 %, ізольовані ураження білої речовини тим'яних часток — у 15 %. Спостерігали менш виражені радіологічні вияви лейкоенцефалопатії у дітей старшої вікової групи (> 4 років) порівняно з дітьми віком 2—4 роки ($p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$), що, ймовірно, відображає процес затриманого дозрівання мієліну у дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ.

Про мієлінопатію у дітей з ГДФЦ повідомляли раніше. Зокрема Т. Strunk та співавт. доповіли про феномен полегшеної демієлінізації в білій

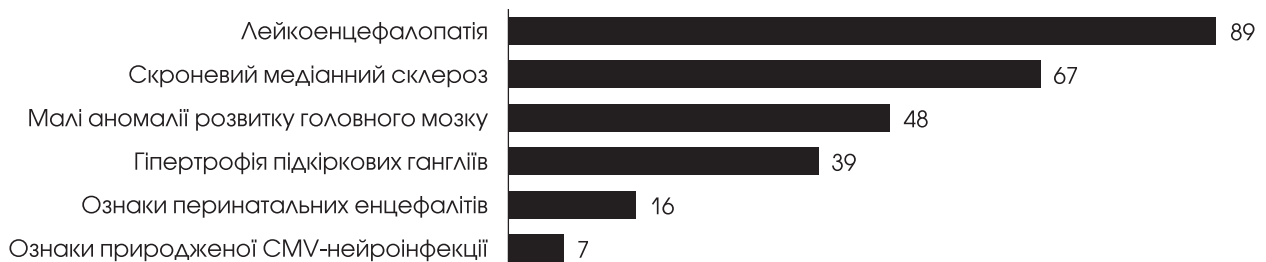


Рис. 1. Розподіл досліджуваної групи за виявленими при нейровізуалізації радіологічними фенотипами ($n = 225$)

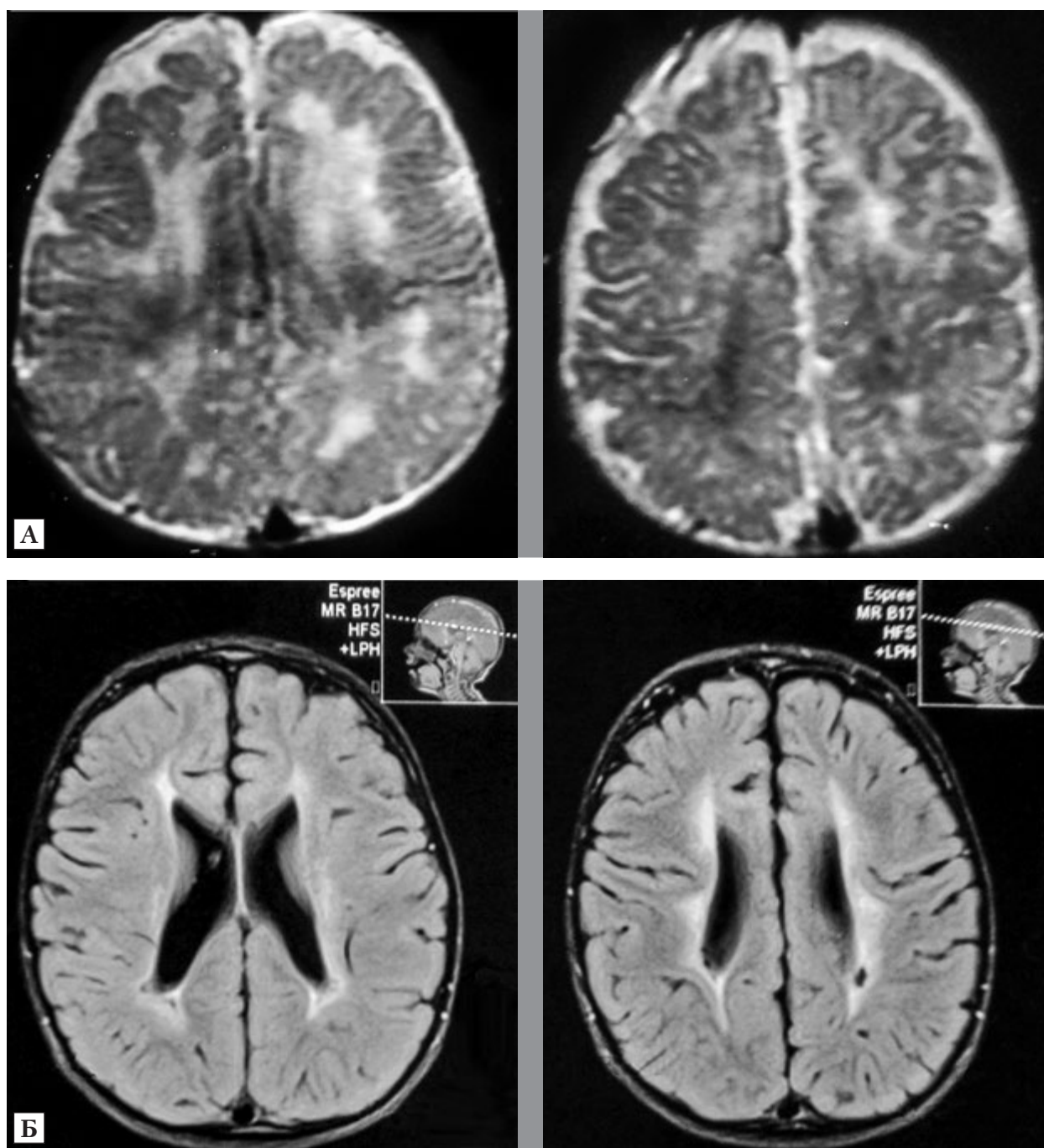


Рис. 2. Гетерогенність МР-виявів лейкоенцефалопатії у дітей досліджуваної групи ($n = 225$): А — незрілість головного мозку і дифузне порушення мієлінізації в білій речовині півкуль великого мозку (T2-зважений режим, аксіальна проекція); Б — велика зона перивентрикулярної демієлінізації, яка нагадує ознаки лейкодистрофії (режим FLAIR, аксіальна проекція)

речовині півкуль великого мозку при ГДФЦ, описавши підгостру лейкоенцефалопатію у пацієнта з гетерозиготною патологічною поліморфною заміною нуклеотиду MTHFR C677T при застосуванні метотрексату в низькій терапевтичній дозі [34]. L. M. Marseglia та співавт. у контрольованому клінічному дослідженні виявили зв'язок між наявністю генотипів MTHFR A1298C і A1298C/C677T і появою патологічного гіперінтенсивного МР-сигналу в T2-зваженому режимі та режимі

FLAIR у ділянці білої речовини півкуль великого мозку у доношених новонароджених, а саме перивентрикулярної демієлінізації та втрати об'єму білої речовини навколо шлуночків з розвитком вікарної вентрикуломегалії [17]. А. У. Hardan та співавт. провели спеціально сплановане клінічне дослідження стану білої речовини півкуль великого мозку у дітей з PAC на підставі аналізу результатів МР-спектроскопії головного мозку ((1 H)-MRS) з отриманням мультिवоксельних ехо-часових *in*

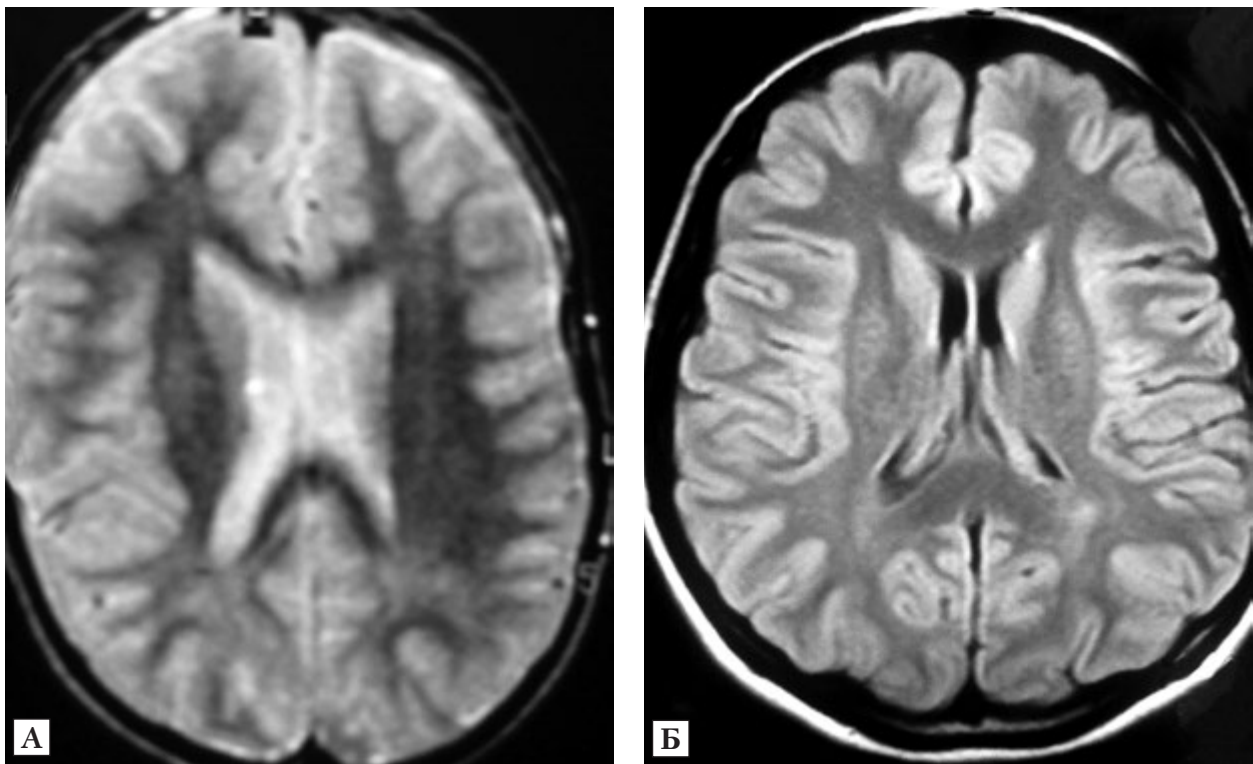


Рис. 3. Гетерогенність МР-виявів лейкоенцефалопатії у дітей досліджуваної групи ($n = 225$): А — виражене білатеральне порушення мієлінізації в тім'яних частках перивентрикулярно, дизгенезія головного мозку, деформація шлуночкової системи (T2-зважений режим, аксіальна проекція); Б — обмежене за розміром двобічне порушення мієлінізації білої речовини в тім'яних частках перивентрикулярно в зоні термінальної мієлінізації (режим FLAIR, аксіальна проекція) (власні спостереження)

in vivo (1)H-MRS-даних. Протонна МР-спектроскопія продемонструвала особливий патерн метаболічних порушень, зокрема аномальне зменшення величини співвідношення N-ацетиласпартат/креатин, що вказувало на велике багатоголише нерівномірно розподілене пошкодження мієліну і аномальний розвиток аксонів у білій речовині півкуль великого мозку у дітей з РАС [12].

Скроневий медіанний склероз (рис. 4), який виявлявся на МР-знімках у вигляді гіперінтенсивного сигналу від основних структур мезолімбічної системи скроневих часток півкуль великого мозку в T2-зваженому режимі та режимі FLAIR, у дітей досліджуваної групи, також відрізнявся за вираженістю та поширеністю патологічних нейровізуалізаційних змін у різних пацієнтів. Тотальна форма ураження із залученням усіх чотирьох основних структур мезолімбічної системи мала місце в 43% випадків, а парціальні форми з ураженням 1—3 зазначених структур — у 57%. Білатеральні ураження (76% спостережень) переважали над унілатеральними (34%). При парціальних ураженнях структур мезолімбічної системи найчастіше спостерігали залучення гіпокампів (64% випадків), рідше мав місце гіперінтенсивний МР-сигнал від острівців (53%), парагіпокампальних звивин (47%) та мигдалеподібних тіл (36%). Ознаки атрофії структур мезолімбічної системи зареєстровано

у більшості пацієнтів досліджуваної групи (76%), причому вияви атрофії та поширеність гіперінтенсивного сигналу були більшими у пацієнтів старшої вікової групи (> 4 років) порівняно з дітьми віком 2—4 роки ($p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$), що, ймовірно, відображує повільне прогресування скроневого медіанного склерозу у дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ. В останніх частіше реєстрували при проведенні електроенцефалографії (ЕЕГ) епілептиформну біоелектричну активність, переважно — у лобно-скроневих відведеннях ($p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$), характерну для скроневої медіанної епілепсії, асоційованої зі скроневим медіанним склерозом (mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis, MTLе-HS) [36].

Отримані нами дані узгоджуються з результатами спеціально спланованого ретроспективного клінічного дослідження L. Monge-Galindo та співавт. Автори висвітлили досвід діагностики скроневого медіанного склерозу в одному клінічному центрі протягом останніх 19 років у дітей із симптомами порушеного розвитку. Причинами зазначеного церебрального ураження були герпесвірусна інфекція, цитомегаловірус, пренатальна церебральна патологія. У 5 пацієнтів мав місце ізольований епілептичний синдром, у 1 — затримка психомоторного та інтелектуального розвитку, ще в 1 — РАС, у 3 — епілептичний синдром

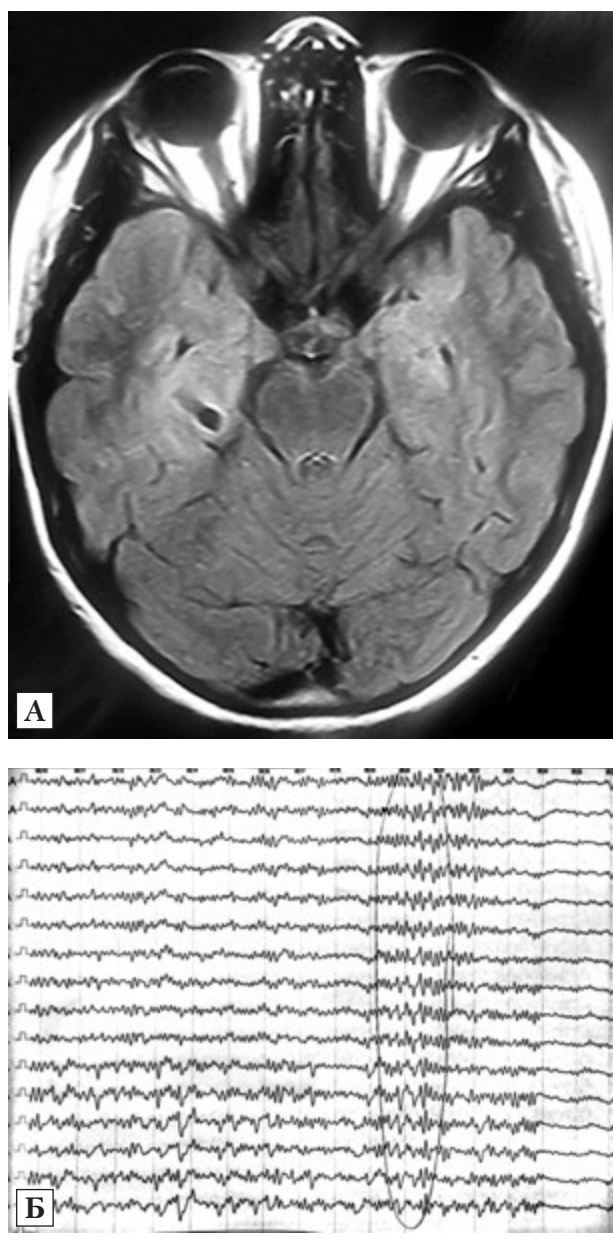


Рис. 4. Дитина з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу. А — МР-знімок головного мозку в режимі FLAIR, аксіальна проекція: білатеральна гіперінтенсивність МР-сигналу в зоні гіпокампів та ознаки атрофії цих структур за вікарним розширенням локальних лікворних шляхів. Б — електроенцефалограма: епілептиформна активність (патологічні хвилі обведено), пов'язана із зазначеними нейровізуалізаційними змінами (власне спостереження)

із затримкою психомовленнєвого розвитку, ще у 1 — РАС з епілептичним синдромом, у 2 — РАС із затримкою психомовленнєвого розвитку, ще у 2 — РАС з епілептичним синдромом і затримкою психомовленнєвого розвитку, в 1 — тяжкі мігренозні цефалгічні пароксизми [21].

Гіпертрофія підкіркових гангліїв півкуль великого мозку здебільшого мала білатеральний і майже

симетричний характер (67 % випадків; рис. 5). Унілатеральні ураження зареєстровано в 33 % випадків. Переважно залучалися хвостаті ядра (89 % випадків) як ізольований радіологічний синдром або в поєднанні з ураженням інших підкіркових гангліїв (шкаралупи, блідого і сочевицеподібного ядер; 27 % випадків). Повна компресія передніх рогів бічних шлуночків унаслідок збільшення розмірів хвостатих ядер мала місце в 47 % випадків, часткова — в 53 %. Не виявлено відмінностей за нейровізуалізаційними виявами гіпертрофії підкіркових вузлів між пацієнтами різних вікових груп ($p > 0,05$, $Z > Z_{0,05}$).

Результати ЕЕГ, отримані у цієї категорії пацієнтів, вкладаються у три патерни патологічних порушень біоелектричної активності кори головного мозку. В разі початкових МР-ознак гіпертрофії хвостатих підкіркових гангліїв відзначали вияви локального гіперзбудження біоелектричної активності в проекції підкіркових вузлів півкуль великого мозку (рис. 6). У пацієнтів з виявами вираженішого збільшення розмірів *nn. caudati* реєстрували ознаки білатеральних латералізованих синхронних електричних розрядів (рис. 7). У разі МР-ознак тяжкої гіпертрофії хвостатих підкіркових ядер з повною компресією передніх рогів бічних шлуночків мала місце дифузна гіперсинхронізація біоелектричних кіркових ритмів (рис. 8).

Про гіпертрофію підкіркових гангліїв як радіологічний біомаркер говорять у контексті субкортикальних аутоімунних енцефалітів у дітей і дорослих (PANS/PITANDS/PANDAS; pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome/pediatric infection-triggered autoimmune neuropsychiatric disorder/pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections) [6]. Раніше повідомляли, що у дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ, щонайменше в третині випадків відзначають клініко-радіологічні ознаки субкортикального аутоімунного енцефаліту, що може пояснити отримані нейровізуалізаційні дані у дітей досліджуваної групи [1].

Під нейровізуалізаційними ознаками перенесеної природженої CMV-нейроінфекції розуміли пентаду інструментальних симптомів: вентрикуломегалію, гіпоплазію мозолистого тіла, симетричні кісти в полюсах скроневих часток, великі поля демієлінізації в білій речовині півкуль великого мозку та перивентрикулярні кальцинати (рис. 9, 10). Повний нейрорадіологічний фенотип зареєстровано в 79 % випадків, частковий (3—4 ознаки) — в 21 %. Мали місце лише білатеральні та лише асиметричні ураження. Ці зміни зазвичай поєднувалися з ознаками васкулопатії стріарних артерій, які виявляли при нейросонографічному дослідженні в антенатальний період і/або протягом першого року після народження.

Отримані дані щодо нейровізуалізаційних ознак перенесеної природженої CMV-нейроінфекції у дітей досліджуваної групи узгоджуються з результатами контрольованого клінічного випробування

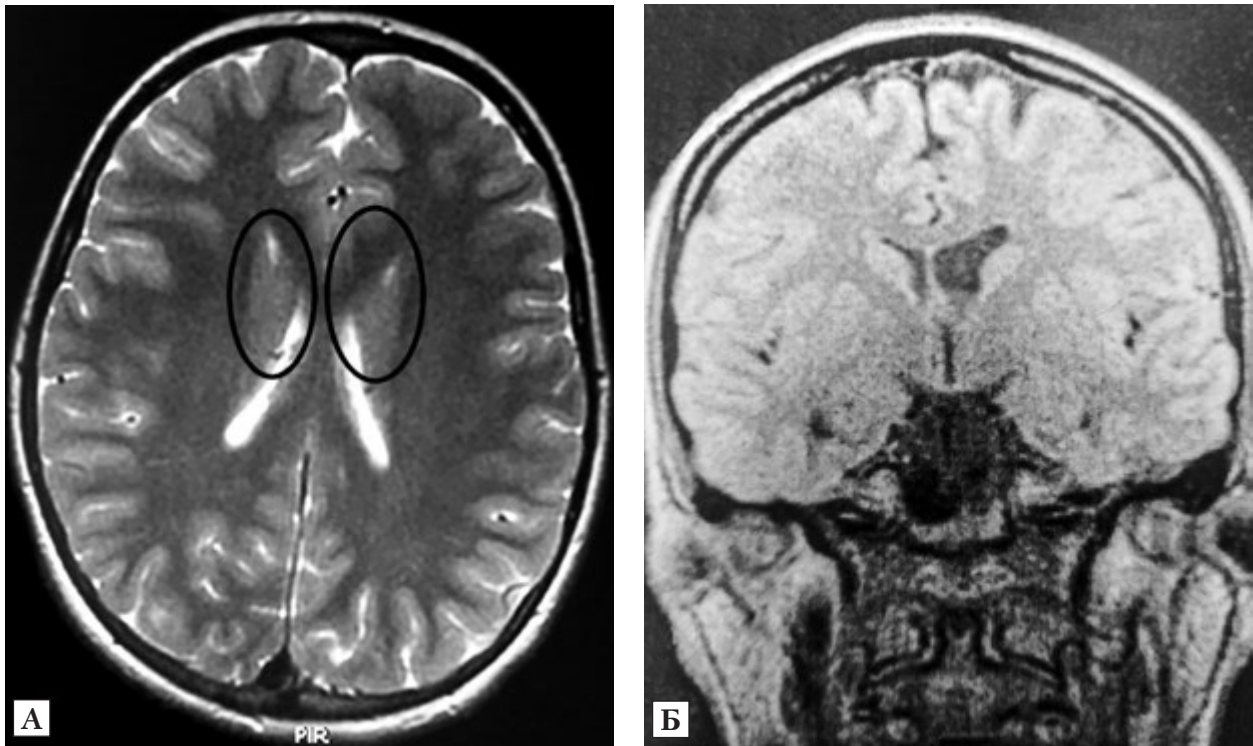


Рис. 5. МР-знімки головного мозку дітей з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу (власні спостереження). А — T2-зважений режим, аксіальна проекція: ознаки білатеральної гіпертрофії хвостатих підкіркових ядер з компресією обох передніх рогів бічних шлуночків (зони ураження обведено овалом). Б — режим FLAIR, коронарна проекція: однобічна гіпертрофія хвостатого ядра з компресією іпсилатерального переднього рогу бічного шлуночка півкулі великого мозку

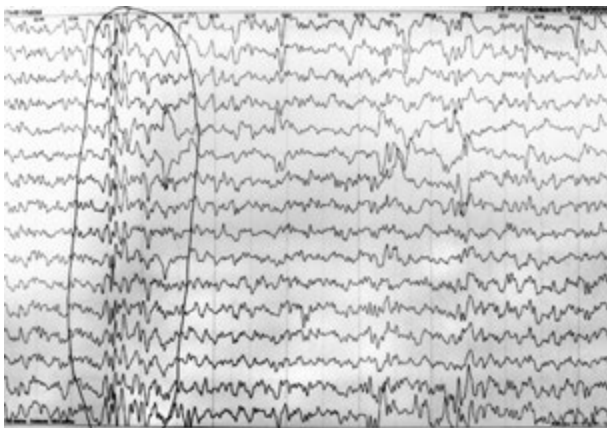


Рис. 6. ЕЕГ-ознаки збудження в ділянці підкіркових гангліїв півкулі великого мозку у дитини з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу, в якій мали місце МР-ознаки гіпертрофії підкіркових гангліїв та позитивні результати панелі Канінгем (PANDAS; патологічні комплекси обведено) (власне спостереження)

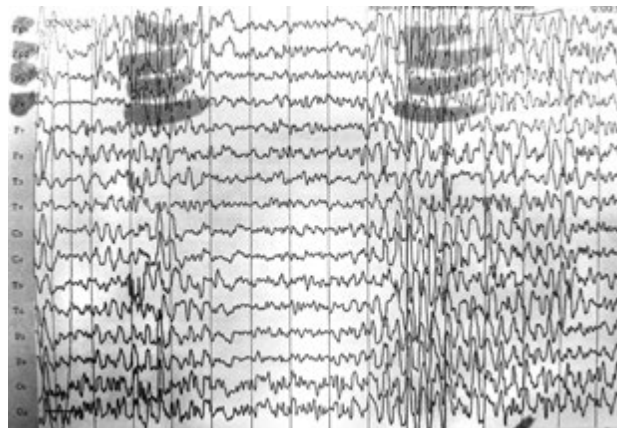


Рис. 7. ЕЕГ-ознаки білатеральних латералізованих синхронних електричних розрядів (патологічні комплекси виділено) у дитини з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу, в якій мали місце МР-ознаки гіпертрофії підкіркових гангліїв та позитивні результати панелі Канінгем (PANDAS; патологічні комплекси обведено) (власне спостереження)



Рис. 8. ЕЕГ-ознаки дифузної гіперсинхронізації кіркової ритміки у дитини з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу, в якій мали місце МР-ознаки гіпертрофії підкіркових гангліїв та позитивні результати панелі Канінгем (PANDAS; власне спостереження)

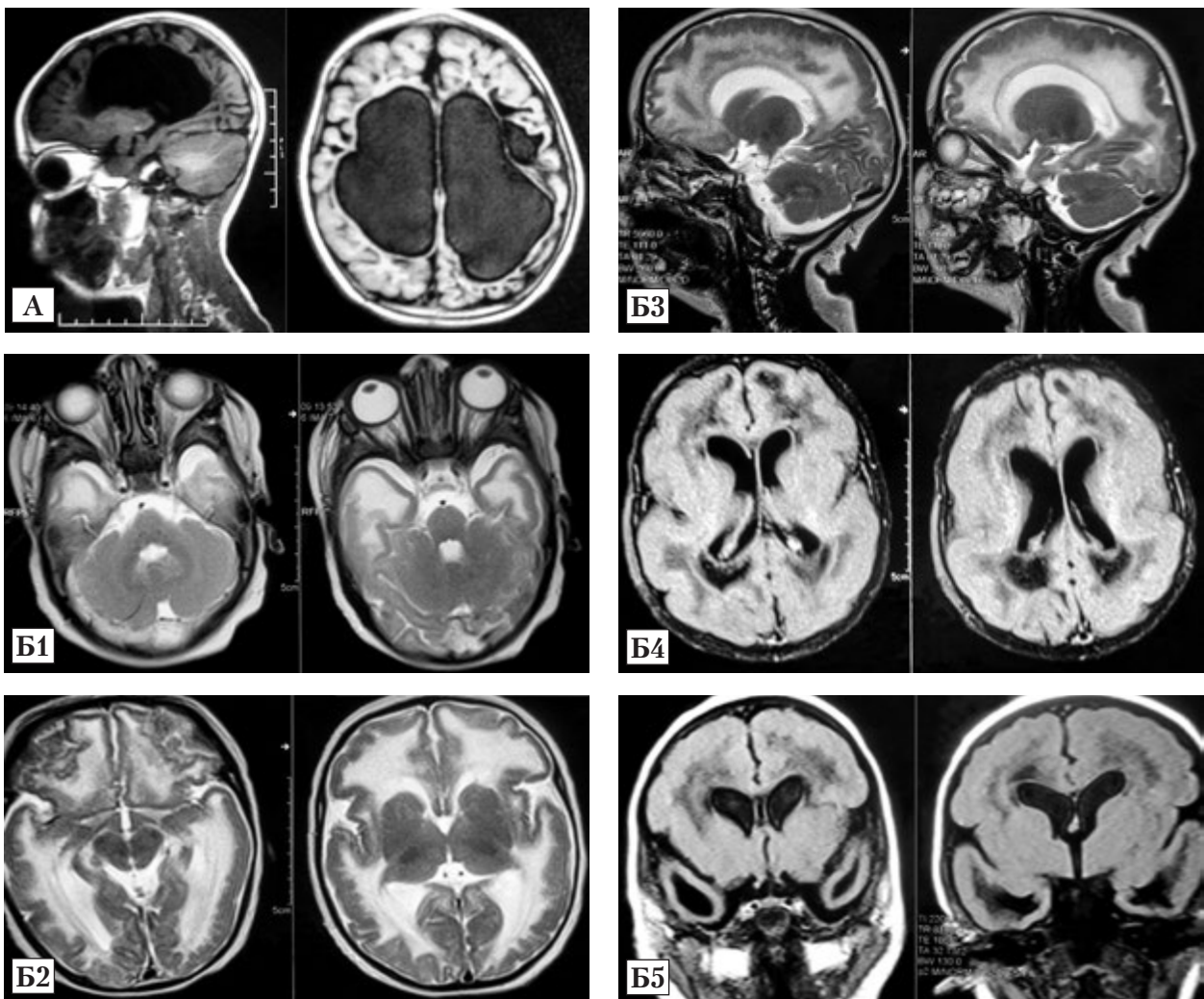


Рис. 9. Типові нейровізуалізаційні ознаки перенесеної природженої цитомегаловірусної нейроінфекції у дітей з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу (власні спостереження). А (режим FLAIR; сагітальна (зліва) і аксіальна (справа) проекції) — важка вада розвитку ЦНС з вираженою вентрикуломегалією і глибокою гіпогенезією півкуль великого мозку (поренцефалія), ймовірно — внаслідок зараження вірусом в ранній період внутрішньоутробного онтогенезу; Б — комплекс класичних ознак пізнього антенатального інфікування цитомегаловірусом: симетричні білатеральні кісти в полюсах скроневих часток (Б1; T2-зважений режим, горизонтальна проекція), лейкоенцефалопатія (Б2, T2-зважений режим, аксіальна проекція); Б3, T2-зважений режим, сагітальна проекція), вентрикуломегалія (Б2; Б3; Б4, режим FLAIR, аксіальна проекція), агенезія мозолистого тіла (Б5, режим FLAIR, коронарна проекція)

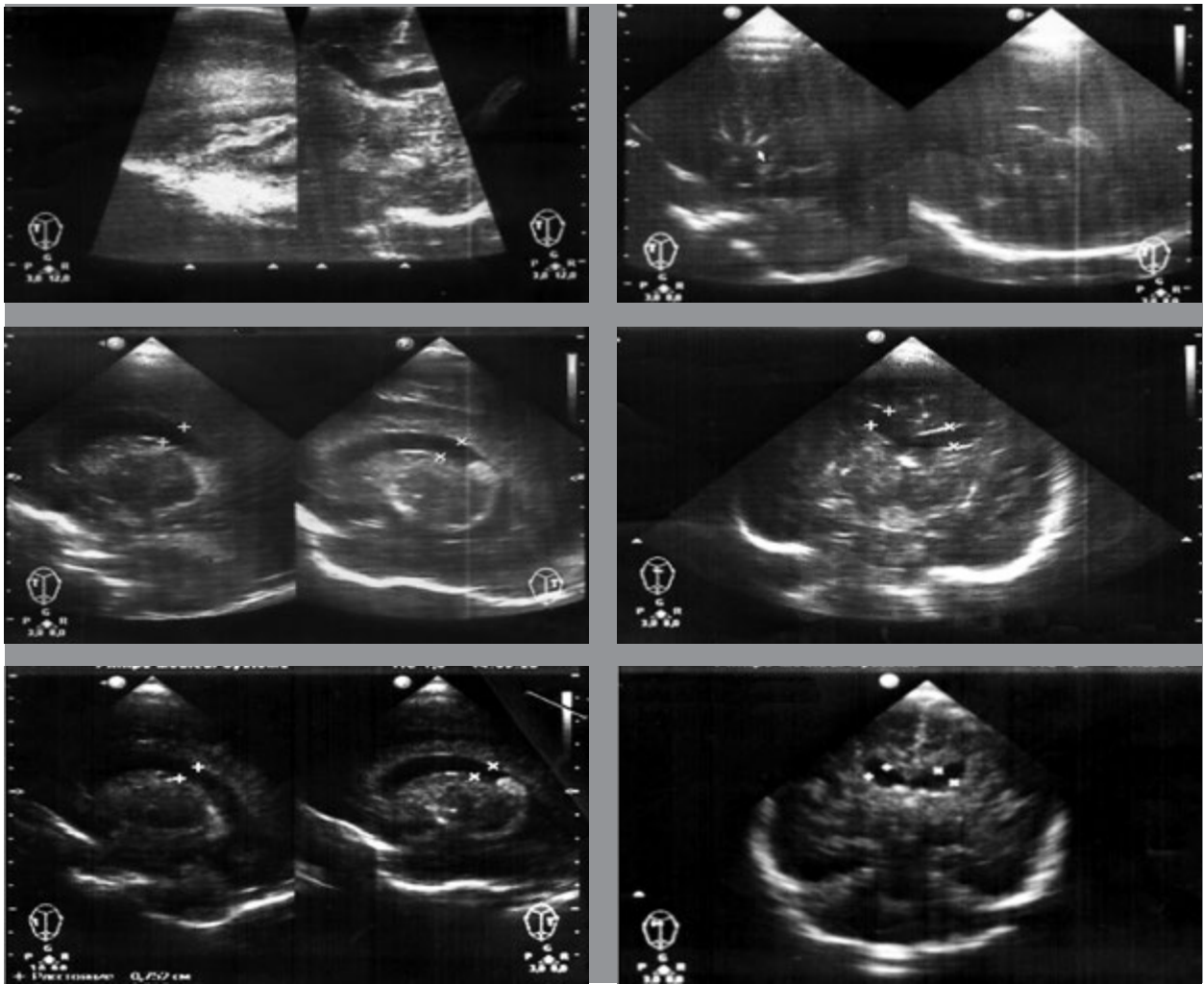


Рис. 10. Типові нейровізуалізаційні ознаки перенесеної природженої цитомегаловірусної нейроінфекції у дітей з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу (власні спостереження). Комплекс класичних ознак пізнього антенатального інфікування цитомегаловірусом: васкулопатія стріарних артерій за даними ехоенцефалографії

R. Pinillos-Pisón та співавт. [25]. Автори навели результати 18-річного дослідження. За допомогою виявлення ДНК CMV на фільтрувальному папері відзначено такі вияви внутрішньоутробної CMV-інфекції: затримка антенатального розвитку, мікроцефалія, нейросенсорна приглухуватість, хоріоретиніт, уповільнення розумового розвитку, розлади поведінки (особливо аутистичного спектра), вентрикуломегалія, інтракраніальні кальцифікації, енцефалокластичні порушення, лейкоенцефалопатія, кортикальна дисплазія, мальформації скроневих часток і гіпокампів, зокрема кісти в полюсах скроневих часток. Дані щодо поширеності випадків природженої CMV-інфекції, отримані в цьому дослідженні, узгоджуються з результатами контрольованого клінічного випробування A. Sakamoto та співавт. [31]. Автори встановили, що природжена CMV-інфекція з ураженням ЦНС у дітей з РАС трапляється вірогідно частіше (7,4%), ніж у загальній популяції (0,31%, $p = 0,004$). CMV ідентифікували за допомогою ПЛР у режимі реального часу сухих

зразків крові новонародженого і пуповинної крові, отриманих відразу після народження дитини.

Серед перенесених постанатально енцефалітів переважали залишкові ознаки скроневого часткового геморагічно-некротичного енцефаліту HSV-1/2 етіології (52% випадків) (рис. 11). Рідше реєстрували резидуальні явища після лімбічного енцефаліту (14%) (рис. 12), мультифокального лейкоенцефаліту (15%), стовбурового енцефаліту (9%) і церебеліту (10%). Відзначено зменшення нейровізуалізаційних виявів перенесених енцефалітів та їх трансформацію за рахунок наростання кістозних, атрофічних і гліозних змін у паренхімі головного мозку у дітей старшої вікової групи ($p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$), що відображувало природну еволюцію постенцефалітичних вогнищ у головному мозку людини.

Переважаання випадків скроневого часткового некротично-геморагічного енцефаліту HSV1-етіології серед дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ, узгоджується з даними опублікованих раніше повідомлень про клінічні випадки появи клінічного

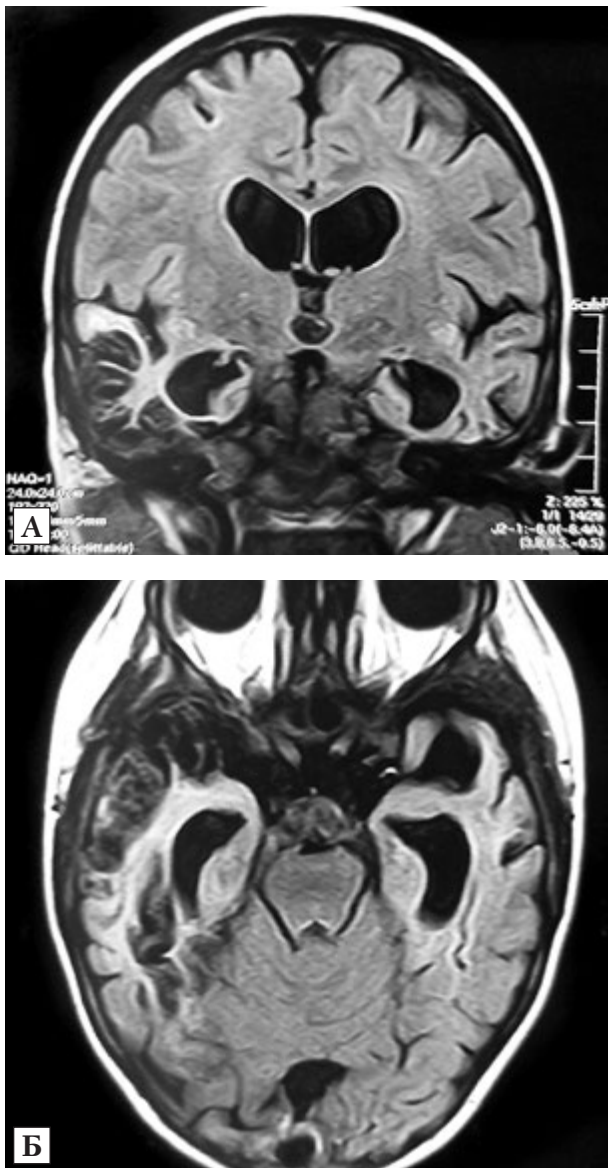


Рис. 11. МР-знімки головного мозку у режимі FLAIR у коронарній (А) і аксальній (Б) проекції у дитини з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу: ознаки білатеральної атрофії та кістозно-гліозної трансформації в зоні скроневих часток півкуль великого мозку в місцях перенесеного впродовж першого року після народження двобічного скроневого часткового некротично-геморагічного енцефаліту HSV1-етіології (власне спостереження)

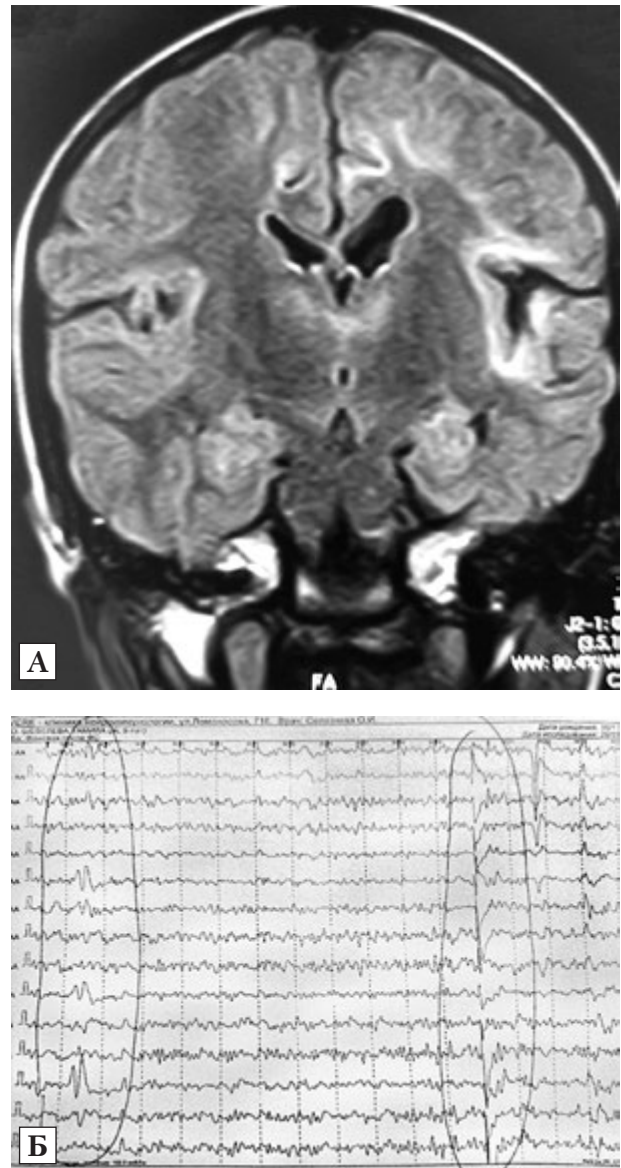


Рис. 12. МР-знімок головного мозку дитини з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу в режимі FLAIR в аксальній проекції (А): ознаки білатерального автоімунного лімбічного енцефаліту, спричиненого автоантитілами до калієвих каналів нейронів, з асиметричною гіперінтенсивністю МР-сигналу і виявами атрофії обох гіпокамлів та острівців з вікарним розширенням локальних лікворних шляхів. EEG (Б): епілептиформна активність (патологічні хвилі обведено) (власне спостереження)

фенотипу РАС у дітей і дорослих невдовзі після перенесення зазначеної форми нейроінфекції [5, 7, 8].

Серед «малих» аномалій розвитку головного мозку у дітей досліджуваної групи переважали нейрорадіологічні вияви кісти шишкоподібної залози (52%), ретроцеребелярної кісти (27%), унілатеральної кісти полюса скроневої частки (25%), аномалії Арнольда — Кіарі I ступеня (27%), пустого турецького сідла (16%). Рідше мали місце mega

cysterna magna (11%) і аномалія Денді — Уокера (9%). У 67% випадків зареєстровано декілька «малих» аномалій розвитку головного мозку в одного пацієнта. Отримані дані узгоджуються з результатами спеціально спланованого клінічного дослідження V. Ravone та співавт. [24]. Автори провели аналіз МР-знімків головного та спинного мозку пацієнтів з РАС і затримкою психомовленнєвого розвитку — носіїв патогенних поліморфних

Таблиця 1

Результати вивчення асоціацій між патологічними радіологічними феноменами та клінічними синдромами у дітей з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу (n = 225)

| Ознака | Дифузна лейкоенцефалопатія | Скроневий медіанний склероз | Гіпертрофія підкіркових гангліїв | Ознаки природженої CMV-нейроінфекції | Ознаки постнатальних енцефалітів | Малі аномалії розвитку |
|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| Регресивний перебіг РАС | 14,4* 3,0136—68,8073 | 0,2973 0,1160—0,7618 | 1,6709 0,5767—4,8414 | 0,8889 0,3345—2,362 | 1,5235 0,6101—3,8042 | 0,5365 0,2122—1,3562 |
| Епілептичний синдром | 0,5333 0,1678—1,6946 | 8,7941* 3,0351—25,4809 | 1,0526 0,4006—2,766 | 7,5273* 2,7278—20,7716 | 2,9455* 1,1643—7,4515 | 0,4068 0,1614—1,0255 |
| Обсесивно-компульсивний синдром | 0,6327 0,2095—1,9107 | 1,9685 0,6853—5,6542 | 13,3333* 4,5013—39,4942 | 1,4182 0,5676—3,5433 | 0,5667 0,2215—1,4497 | 0,4793 0,192—1,1962 |
| Гіперкінези | 0,2605 0,0678—1,0015 | 1,8158 0,6296—5,2366 | 10,2222* 3,6044—28,9903 | 1,5235 0,6101—3,8042 | 0,6175 0,2429—1,5698 | 0,5600 0,226—1,3875 |
| Когнітивні порушення | 0,6636 0,2589—1,7008 | 18,857* 6,0733—58,5495 | 0,8889 0,3345—2,362 | 3,1866* 1,2547—8,0929 | 7,3981* 2,6492—20,6601 | 0,7870 0,3139—1,9732 |
| Рухові порушення | 3,3239* 1,2413—8,9007 | 0,9502 0,3316—2,7228 | 0,6545 0,2536—1,689 | 2,9455* 1,1643—7,4515 | 6,4274* 2,3134—17,8575 | 1,319 0,5331—3,2638 |

Дані наведено у вигляді ВШ та 95 % ДІ.

* $\alpha = 0,05$.

варіантів гена ензиму фолатного циклу MTHFR. Установлено, що малі природжені мальформації структур головного та спинного мозку є типовою ознакою у таких дітей і характерною знахідкою при нейровізуалізації.

Важливим є з'ясування клінічної значущості виявлених патологічних нейровізуалізаційних МР-ознак у дітей з ГДФЦ, асоційованими з РАС. Результати аналізу асоціацій між певними радіологічними феноменами та клінічними синдромами у пацієнтів досліджуваної групи наведено в табл. 1.

Отже, встановлено певні асоціації між радіологічними феноменами та клінічними синдромами, які мали місце у дітей досліджуваної групи (див. табл. 1). Загалом виявлені асоціації відповідають сучасним уявленням щодо функціонального призначення різних анатомічних структур півкуль великого мозку людини. Так, наявність дифузної лейкоенцефалопатії підвищувала шанс появи клінічних симптомів регресивного аутизму у дитини щонайменше в 14 разів, а рухових розладів — утричі. Радіологічні ознаки скроневого медіанного склерозу були асоційовані з епілептичним синдромом і когнітивними порушеннями, що відповідає вченню про МТЕ-НС та уявленням щодо розташування центру короточасної пам'яті в ділянці гіпокампа [36]. Гіпертрофія підкіркових гангліїв підвищувала шанс розвитку обсесивно-компульсивного синдрому в 13 разів, гіперкінетичного синдрому — в 10 разів, що узгоджується із сучасною концепцією автоімунного субкортикального енцефаліту [6].

Радіологічні симптоми перенесеної природженої CMV-нейроінфекції, так само, як і постнатальних енцефалітів, були асоційовані з епілептичним синдромом, когнітивним зниженням та руховими розладами, що узгоджується з повідомленнями щодо залишкових явищ після перенесених нейроінфекцій [5, 9, 25]. Однак вияви «малих» аномалій розвитку головного мозку не були пов'язані з виникненням жодного з досліджуваних клінічних синдромів. Найімовірніше, це були клінічно незначущі вияви дизембріогенезу нервової системи, які є характерною ознакою при ГДФЦ [24].

Ще одним важливим завданням є пошук зв'язків між радіологічними фенотипами і результатами спеціальних лабораторних тестів, які відображують реалізацію відомих патогенетичних механізмів пошкодження ЦНС у дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ. Результати аналізу асоціацій між даними нейровізуалізаційних досліджень і результатами спеціально спланованого лабораторного параклінічного обстеження у дітей досліджуваної групи наведено в табл. 2.

Як свідчать дані табл. 2, МР-ознаки дифузної лейкоенцефалопатії асоціювалися з виявленням реактивованих HHV-6- і HHV-7-інфекцій та ознаками сенсibiliзації до мієліну ЦНС. Відомо, що HHV-6 і HHV-7 можуть уражати олігодендроцити [3] і спричинити мультифокальні демієлінізуювальні лейкоенцефаліти, які нагадують за нейровізуалізаційними ознаками автоімунні демієлінізуювальні хвороби нервової системи [26], що може пояснити

Таблиця 2

Результати вивчення асоціацій між патологічними радіологічними феноменами та результатами спеціальних лабораторних тестів у дітей з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу (n = 225)

| Ознака | Дифузна лейкоенцефалопатія | Скроневий медіанний склероз | Гіпертрофія підкіркових гангліїв | Ознаки природженої CMV-нейроінфекції | Ознаки постнатальних енцефалітів | Малі аномалії розвитку |
|--|----------------------------|-----------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| Реактивовані ННВ-6/ННВ-7-інфекції | 5,2662* 2,5064—11,0648 | 18,1071* 7,6503—42,8568 | 0,7917 0,3975—1,5767 | 0,8868 0,4433—1,774 | 1,1485 0,5744—2,2963 | 0,9787 0,4919—1,9472 |
| Автоантитіла до нейронів гіпокампів | 0,7568 0,3796—1,5088 | 8,9931* 4,1046—19,7036 | 1,1852 0,5867—2,3943 | 1,0512 0,525—2,1047 | 0,6686 0,3352—1,3336 | 1,2536 0,6276—2,5041 |
| Автоантитіла до нейронів підкіркових гангліїв | 0,8567 0,4296—1,7085 | 1,7591 0,8740—3,5407 | 14,7245* 6,3708—34,0318 | 1,9192 0,9531—3,8647 | 1,3602 0,6785—2,7269 | 1,200 0,6005—2,398 |
| Ознаки автосенсибілізації до мієліну | 4,4136* 2,1294—9,1480 | 1,4380 0,7221—2,8635 | 1,5693 0,7875—3,1271 | 1,1568 0,5808—2,3042 | 1,040 0,5246—2,0619 | 0,7653 0,3849—1,5217 |
| Підвищена сироваткова концентрація фактора некрозу пухлини- α | 4,6538* 2,2383—9,6761 | 7,6364* 3,5371—16,4866 | 7,2100* 3,3498—15,4757 | 1,5021 0,7541—2,992 | 1,6397 0,8224—3,2691 | 0,9700 0,4858—1,9367 |
| Ідентифікація <i>Streptococcus pyogenes</i> | 1,6125 0,8011—3,2457 | 1,4840 0,7406—2,9737 | 13,3714* 5,8391—30,62 | 1,1073 0,5557—2,2065 | 1,5143 0,7611—3,0128 | 1,4493 0,7288—2,8820 |

Дані наведено у вигляді ВШ та 95% ДІ.

* $\alpha = 0,05$.

виявлену асоціацію. Крім того, роль ННВ-6- і ННВ-7 як тригерів автоімунної реакції при демієлінізуювальних хворобах НЦС, котрі нагадують за нейровізуалізаційними ознаками лейкоенцефалопатію у дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ, добре відома і вивчена [29].

МР-ознаки скроневого медіанного склерозу були асоційовані з ідентифікацією реактивованих ННВ-6- та ННВ-7-інфекцій і автоантитілами до нейронів гіпокампів. Ці дані узгоджуються з вченням щодо участі ННВ-6 та ННВ-7 у патогенезі МТЕ-НС, про що свідчать результати метааналізу і систематичного огляду рандомізованих контрольованих клінічних досліджень [36], та сучасною концепцією автоімунних лімбічних енцефалітів у людей [22]. Існують повідомлення, що ННВ-6 і ННВ-7 можуть бути тригерами розвитку автоімунітету при автоімунних лімбічних енцефалітах [35]. Описано непоодинокі випадки раптового виникнення симптомів РАС у людей [9, 14] і тварин [32] з автоімунним лімбічним енцефалітом.

Установлено, що МР-ознаки гіпертрофії підкіркових гангліїв півкуль великого мозку асоціювалися з виявленням автоантитіл до нейронів базальних вузлів півкуль великого мозку в сироватці крові та випадками ідентифікації β -гемолітичного стрептокока групи А в ротоглотці. Ці результати

узгоджуються із сучасною концепцією PANDAS як автоімунного субкортикального енцефаліту, спричиненого продукцією автоантитіл до нейронів підкіркових гангліїв півкуль великого мозку, за якого типовим тригером автоімунітету є саме *Streptococcus pyogenes* [6].

Підвищена сироваткова концентрація ФНП- α асоціювалася з трьома радіологічними феноменами: дифузною лейкоенцефалопатією, скроневим медіанним склерозом та гіпертрофією підкіркових гангліїв, що може відображувати добре відомий запальний характер таких уражень ЦНС [6, 29, 36]. Однак можливий і зворотний зв'язок, оскільки описано і вивчено нейротоксичні властивості ФНП- α з індукцією ураження як нейронів, так і мієліну ЦНС [16], а гіперпродукція цього цитокіну може бути не вторинною, а первинною щодо деяких із зазначених нейровізуалізаційних ознак, оскільки системне запалення, будучи наслідком імунної дизрегуляції при ГДФЦ, розглядається деякими дослідниками як самостійний пошкоджувальний чинник при формуванні енцефалопатії у дітей з РАС [18].

Радіологічні ознаки перенесеної природженої CMV-нейроінфекції, перенесених постнатальних енцефалітів та малих аномалій головного мозку не були асоційовані з жодним із досліджених результатів лабораторних тестів, які характеризують

відомі механізми пошкодження ЦНС при РАС, асоційованих з ГДФЦ, у дітей. Це можна пов'язати з тим, що зазначені радіологічні феномени відображують не поточний патологічний процес, а є ознаками залишкових явищ церебрального ураження в минулому.

Узагальнення результатів табл. 1 і 2 дає змогу говорити про виявлення певних тісних асоціацій між лабораторними ознаками відомих пошкоджувальних чинників ЦНС, радіологічними ознаками ураження нервової системи та клінічними виявами церебральної дисфункції у дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ. Ці асоціації дають змогу виділити типові лабораторно-радіологічно-клінічні комплекси, або діагностичні патерни, такі як вірусіндукований скроневий медіанний склероз, автоімунний лімбічний енцефаліт, автоімунний субкортикальний енцефаліт, автоімунне або вірусіндуковане демієлінізувальне ураження півкуль, наслідки перенесених нейроінфекцій та малі аномалії розвитку головного мозку. Енцефалопатія у дітей досліджуваної групи була результатом різних комбінацій зазначених комплексів. Особливістю дітей досліджуваної групи була можливість поєднання декількох із зазначених комплексів у одного пацієнта, що створювало велику кількість комбінацій і зумовлювало гетерогенність клінічних симптомів хвороби, тоді як у доступній науковій літературі ці комплекси описано здебільшого як поодинокі феномени [4, 29, 36].

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи на замовлення МОЗ України (номер держреєстрації 0121U107940).

Література

1. Мальцев Д. В. Расширенный клинико-лабораторный фенотип у детей с расстройствами спектра аутизма, ассоциированными с генетическим дефицитом ферментов фолатного цикла // Иммунология, аллергология. — 2017. — № 1—2. — С. 20—38.
2. Cabanlit M., Wills S., Goines P. et al. Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2007. — Vol. 107. — P. 92—103. doi: 10.1196/annals.1381.010.
3. Campbell A., Hogestyn J., Folts C. J. et al. Expression of the Human Herpesvirus 6A Latency-Associated Transcript U94A Disrupts Human Oligodendrocyte Progenitor Migration // Sci. Rep. — 2017. — Vol. 7 (1). — P. 3978. doi: 10.1038/s41598-017-04432-y.
4. Chen L., Shi X. J., Liu H. et al. Oxidative stress marker aberrations in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of 87 studies (N=9109) // Transl. Psychiatry. — 2021. — Vol. 11 (1). — P. 15.
5. DeLong G. R., Bean S. C., Brown F. R. 3rd. Acquired reversible autistic syndrome in acute encephalopathic illness in children // Arch. Neurol. — 1981. — Vol. 38 (3). — P. 191—194. doi: 10.1001/archneur.1981.00510030085013.
6. Dop D., Marcu I. R., Padureanu R. et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections // Exp. Ther. Med. — 2021. — Vol. 21 (1). — P. 94. doi: 10.3892/etm.2020.9526.
7. Ghaziuddin M., Tsai L. Y., Eilers L., Ghaziuddin N. Brief report: autism and herpes simplex encephalitis // J. Autism. Dev. Disord. — 1992. — Vol. 22 (1). — P. 107—113. doi: 10.1007/BF01046406.
8. Gillberg I. C. Autistic syndrome with onset at age 31 years: herpes encephalitis as a possible model for childhood autism // Dev. Med. Child. Neurol. — 1991. — Vol. 33 (10). — P. 920—924.
9. González-Toro M. C., Jdraque-Rodríguez R., Sempere-Pérez Á. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: two paediatric cases // Rev. Neurol. — 2013. — Vol. 57 (11). — P. 504—508.
10. Guo B. Q., Li H. B., Ding S. B. et al. Blood homocysteine levels in children with autism spectrum disorder: An updated systematic review and meta-analysis // Psychiatry Res. — 2020. — Vol. 291. — P. 113283. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113283.
11. Haghirí R., Mashayekhi F., Bidabadi E., Salehi Z. Analysis of methionine synthase (rs1805087) gene polymorphism in autism patients in Northern Iran // Acta Neurobiol. Exp. (Wars). — 2016. — Vol. 76 (4). — P. 318—323. doi: 10.21307/ane-2017-030.
12. Hardan A. Y., Fung L. K., Frazier T. et al. A proton spectroscopy study of white matter in children with autism // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 2016. — Vol. 66. — P. 48—53. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.11.005.
13. Hegarty J. P., Grace W., Berquist K. L. et al. A pilot investigation of neuroimaging predictors for the benefits from pivotal response treatment for children with autism // J. Psychiatr. Res. — 2019. — Vol. 111. — P. 140—144.
14. Kiani R., Lawden M., Eames P. et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis presenting with catatonia and neuroleptic malignant syndrome in patients with intellectual disability and autism // BJPsych. Bull. — 2015. — Vol. 39 (1). — P. 32—35. doi: 10.1192/pb.bp.112.041954.

Висновки

У дітей з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу, відзначено 5 основних груп нейровізуалізаційних ознак, характерних для лейкоенцефалопатії, скроневого медіанного склерозу, PANS/PITANDS/PANDAS, перенесених природженої CMV-нейроінфекції та постнатальних енцефалітів, малих аномалій розвитку ЦНС.

Виявлені нейровізуалізаційні ознаки тісно асоційовані з результатами спеціальних лабораторних тестів, які характеризують відомі імунозалежні механізми пошкодження ЦНС, і появою відповідних клінічних синдромів, що узгоджується із сучасними концепціями основних інфекційно зумовлених або автоімунних уражень нервової системи людини у пацієнтів з імуносупресією.

Можна виділити певні лабораторно-радіологічно-клінічні комплекси у дітей з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу (вірусіндукований скроневий медіанний склероз, автоімунний лімбічний енцефаліт, автоімунний субкортикальний енцефаліт, автоімунне або вірусіндуковане демієлінізувальне ураження півкуль великого мозку, наслідки перенесених нейроінфекцій та малі аномалії розвитку головного мозку), різні комбінації яких формують специфічну енцефалопатію з гетерогенними клініко-радіологічними ознаками і, найімовірніше, складним патогенезом.

15. Li Y., Qiu S., Shi J. et al. Association between MTHFR C677T/A1298C and susceptibility to autism spectrum disorders: a meta-analysis // *BMC Pediatr.* 2020. — Vol. 20(1). — P. 449. doi: 10.1186/s12887-020-02330-3.
16. Lindhout I.A., Murray T.E., Richards C.M. et al. Potential neurotoxic activity of diverse molecules released by microglia // *Neurochem. Int.* — 2021. — P. 105117. Online ahead of print. doi: 10.1016/j.neuint.2021.105117.
17. Marseglia L.M., Nicotera A., Salpietro V. et al. Hyperhomocysteinemia and MTHFR polymorphisms as antenatal risk factors of white matter abnormalities in two cohorts of late preterm and full term newborns // *Oxid. Med. Cell. Longev.* — 2015. — Vol. 2015. — P. 543134. doi: 10.1155/2015/543134.
18. Masi A., Quintana D.S., Glozier N. et al. Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis // *Mol. Psychiatry.* — 2015. — Vol. 20(4). — P. 440—446. doi: 10.1038/mp.2014.59.
19. Mead J., Ashwood P. Evidence supporting an altered immune response in ASD // *Immunol. Lett.* — 2015. — Vol. 163(1). — P. 49—55. doi: 10.1016/j.imlet.2014.11.006.
20. Mohammad N.S., Shruti P.S., Bharathi V. et al. Clinical utility of folate pathway genetic polymorphisms in the diagnosis of autism spectrum disorders // *Psychiatr. Genet.* — 2016. — Vol. 26(6). — P. 281—286. doi: 10.1097/YPG.0000000000000152.
21. Monge-Galindo L., Pérez-Delgado R., López-Pisón J. et al. Mesial temporal sclerosis in paediatrics: its clinical spectrum. Our experience gained over a 19-year period // *Rev. Neurol.* — 2010. — Vol. 50(6). — P. 341—348.
22. Nepal G., Shing K.Y., Yadav J.K. et al. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune encephalitis: A meta-analysis // *Acta Neurol. Scand.* — 2020. — Vol. 142(5). — P. 449—459.
23. Nicolson G.L., Gan R., Nicolson N.L., Haier J. Evidence for *Mycoplasma ssp.*, *Chlamydia pneumoniae*, and human herpes virus-6 coinfections in the blood of patients with autistic spectrum disorders // *J. Neurosci Res.* — 2007. — Vol. 85(5). — P. 1143—1148.
24. Pavone V., Praticò A.D., Parano E. et al. Spine and brain malformations in a patient obligate carrier of MTHFR with autism and mental retardation // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2012. — Vol. 114(9). — P. 1280—1282. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.03.008.
25. Pinillos-Pisón R., Llorente-Cereza M.T., López-Pisón J. Congenital infection by cytomegalovirus. A review of our 18 years' experience of diagnoses // *Rev. Neurol.* — 2009. — Vol. 48(7). — P. 349—353.
26. Poppe M., Brück W., Hahn G. et al. Fulminant course in a case of diffuse myelinoclastic encephalitis- a case report // *Neuropediatrics.* — 2001. — Vol. 32(1). — P. 41—44. doi: 10.1055/s-2001-12214.
27. Pu D., Shen Y., Wu J. Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis // *Autism Res.* — 2013. — Vol. 6(5). — P. 384—392. doi: 10.1002/aur.1300.
28. Rai V. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism with autism: evidence of genetic susceptibility // *Metab. Brain Dis.* — 2016. — Vol. 31(4). — P. 727—735. doi: 10.1007/s11011-016-9815-0.
29. Saberi A., Akhondzadeh S., Kazemi S. et al. Infectious agents and different course of multiple sclerosis: a systematic review // *Acta Neurol. Belg.* — 2018. — Vol. 118(3). — P. 361—377. doi: 10.1007/s13760-018-0976-y.
30. Sadeghiyeh T., Dastgheib S.A., Mirzaee-Khoramabadi K. et al. Association of MTHFR 677C>T and 1298A>C polymorphisms with susceptibility to autism: A systematic review and meta-analysis // *Asian J. Psychiatr.* — 2019. — Vol. 46. — P. 54—61. doi: 10.1016/j.ajp.2019.09.016.
31. Sakamoto A., Moriuchi H., Matsuzaki J. et al. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in children with autism spectrum disorder but no other major neurologic deficit // *Brain. Dev.* — 2015. — Vol. 37(2). — P. 200—205. doi: 10.1016/j.braindev.2014.03.016.
32. Scott O., Richer L., Forbes K. et al. Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis: an unusual cause of autistic regression in a toddler // *J. Child. Neurol.* — 2014. — Vol. 29(5). — P. 691—694.
33. Singh V.K., Lin S.X., Newell E., Nelson C. Abnormal measles-mumps-rubella antibodies and CNS autoimmunity in children with autism // *J. Biomed. Sci.* — 2002. — Vol. 9(4). — P. 359—364. doi: 10.1007/BF02256592.
34. Strunk T., Gottschalk S., Goepel W. Subacute leukoencephalopathy after low-dose intrathecal methotrexate in an adolescent heterozygous for the MTHFR C677T polymorphism // *Med. Pediatr. Oncol.* — 2003. — Vol. 40(1). — P. 48—50. doi: 10.1002/mpo.10192.
35. Venâncio P., Brito M.J., Pereira G., Vieira J.P. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with positive serum antithyroid antibodies, IgM antibodies against *Mycoplasma pneumoniae* and human herpesvirus 7 PCR in the CSF // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2014. — Vol. 33(8). — P. 882—883. doi: 10.1097/INF.0000000000000408.
36. Wipfler P., Dunn N., Beiki O. et al. The viral hypothesis of mesial temporal lobe epilepsy — is Human Herpes Virus-6 the missing link? A systematic review and meta-analysis // *Seizure.* — 2018. — Vol. 54. — P. 33—40. doi: 10.1016/j.seizure.2017.11.015.

Д. В. МАЛЬЦЕВ

Институт экспериментальной и клинической медицины
Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца, Киев

Нейрорадиологические признаки энцефалопатии у детей с расстройствами спектра аутизма, ассоциированными с генетическим дефицитом фолатного цикла

Результаты 5 метаанализов указывают на ассоциацию расстройств спектра аутизма (РАС) и генетического дефицита фолатного цикла (ГДФЦ) у детей. В таких случаях формируется специфическая энцефалопатия с преобладанием иммунозависимых путей патогенеза, радиологические признаки которой недостаточно изучены.

Цель — описать типичные нейровизуализационные признаки энцефалопатии у детей с ГДФЦ и РАС и установить корреляции между клиническими признаками, механизмами повреждения нервной системы и данными нейровизуализации для оптимизации алгоритма диагностики, мониторинга и лечения.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы медицинские данные 225 детей (183 мальчика и 42 девочки) в возрасте от 2 до 9 лет с ГДФЦ, у которых отмечены клинические проявления РАС. Диагноз РАС устанавливали детские психиатры по критериям DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) и ICD-10 (The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems). Патогенные полиморфные варианты генов фолатного цикла определяли методом полимеразной цепной реакции с рестрикцией. Нейровизуализацию проводили с помощью магнитно-резонансной томографии головного мозга в конвенционных режимах (T1- и T2-взвешенные, FLAIR) на томографах с величиной магнитной индукции

катушки 1,5 Тл. Для изучения ассоциаций между исследуемыми показателями применяли показатель отношения шансов и 95% доверительный интервал.

Результаты. Выявлены 5 основных групп нейровизуализационных признаков, характерных для лейкоэнцефалопатии, височного медианного склероза, PANS/PITANDS/PANDAS, перенесенных врожденной CMV-нейроинфекции и постнатальных энцефалитов, малых аномалий развития ЦНС. Нейровизуализационные признаки тесно ассоциированы с результатами специальных лабораторных тестов, характеризующих известные иммунозависимые механизмы повреждения ЦНС, и появлением соответствующих клинических синдромов церебральной дисфункции, что согласуется с современными концепциями основных инфекционно обусловленных и аутоиммунных поражений нервной системы у пациентов с иммуносупрессией. Выделены лабораторно-радиологически-клинические комплексы (вирусиндуцированный височный медианный склероз, аутоиммунный лимбический энцефалит, аутоиммунный субкортикальный энцефалит, аутоиммунное или вирусиндуцированное демиелинизирующее поражение полушарий большого мозга, последствия перенесенных нейроинфекций и малые аномалии развития головного мозга).

Выводы. Энцефалопатия у детей с PAC, ассоциированными с ГДФЦ, имеет сложный патогенез и является следствием разных комбинаций ряда иммунозависимых форм поражения ЦНС, обуславливая гетерогенный клинико-радиологический фенотип.

Ключевые слова: герпесвирусы, лейкоэнцефалопатия, височный медианный склероз, PANDAS, аномалии развития мозга.

D. V. MALTSEV

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Neuroradiological signs of encephalopathy in children with autism spectrum disorders associated with genetic folate deficiency

The results of five meta-analyses indicate the association of autism spectrum disorders (ASD) with genetic deficiency of the folate cycle (GDFC) in children. In such cases, specific encephalopathy is formed with predominant immune-dependent pathways of pathogenesis, the radiological signs of which are insufficiently studied.

Objective — to describe the typical neuroimaging signs of encephalopathy in children with GDFC suffering from ASD, and to find correlations between clinical signs, mechanisms of nervous system damage and neuroimaging data to optimize the algorithm of diagnosis, monitoring and treatment.

Methods and subjects. The retrospective analysis of medical data of 225 children aged 2 to 9 years with GDFC, in which there were clinical manifestations of ASD (183 boys and 42 girls). The diagnosis of ASD was made by child psychiatrists according to the criteria of DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) and ICD-10 (The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems). Pathogenic polymorphic variants of folate cycle genes were determined by PCR with restriction. Neuroimaging was performed by MRI of the brain in conventional modes (T1- and T2-weighted, FLAIR) on tomographs with a magnetic induction of 1.5 T. To study the associations between the indicators, the odds ratio (OR) and the 95% confidence interval (95% CI) were used.

Results. There are 5 main groups of neuroimaging signs characteristic of leukoencephalopathy, temporal mesial sclerosis, PANS/PITANDS/PANDAS, congenital CMV neuroinfection and postnatal encephalitis, mild congenital CNS abnormalities. Neuroimaging signs are closely associated with the results of special laboratory tests that characterize the known immune-dependent mechanisms of CNS damage, and with the emergence of relevant clinical syndromes, consistent with modern concepts of major infectious or autoimmune lesions of the nervous system in immunosuppressed patients. Laboratory-radiological-clinical complexes (virus-induced temporal mesial sclerosis, autoimmune limbic encephalitis, autoimmune subcortical encephalitis, autoimmune or virus-induced demyelinating lesions of the cerebral hemispheres and mild congenital malformations) have been identified.

Conclusions. Encephalopathy in children with ASD associated with GDFC has a complex pathogenesis and is the result of combining a number of immune-dependent forms of CNS damage in different ways in different patients, leading to a heterogeneous clinic-radiological phenotype.

Key words: herpesviruses, leukoencephalopathy, temporal mesial sclerosis, PANDAS, brain development abnormalities.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Мальцев Д. В. Нейрорадіологічні ознаки енцефалопатії у дітей з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу // Український неврологічний журнал. — 2021. — № 3—4. — С. 16—30. <http://doi.org/10.30978/UNJ2021-3-16>.

Maltsev DV. Neuroradiological signs of encephalopathy in children with autism spectrum disorders associated with genetic folate deficiency (in Ukrainian). Ukrainian Neurological Journal. 2021;3—4:16-30. <http://doi.org/10.30978/UNJ2021-3-16>.

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

Постінсультні когнітивні порушення: результати скринінгу з використанням MMSE і MoCA та предиктори їх збереження після лікування в Інсультному центрі

Мета — проаналізувати результати скринінгу щодо постінсультних когнітивних порушень (ПКП) у пацієнтів з мозковим інсультом (МІ), які перебували на стаціонарному лікуванні в Інсультному центрі (ІЦ) у різні періоди захворювання, визначити незалежні предиктори збереження ПКП на момент виписки.

Матеріали і методи. У дослідження було залучено 399 пацієнтів з МІ, які у 2010—2018 рр. перебували на стаціонарному лікуванні в ІЦ, з них 242 (60,7%) чоловіка та 157 (39,3%) жінок. Медіана віку — 66,2 (58,5—76,3) року. У 331 (82,9%) пацієнта діагностовано ішемічний інсульт (ІІ), у 68 (17,1%) — внутрішньомозковий крововилив. Серед пацієнтів з ІІ у 137 (41,4%) виявлено атеротромботичний підтип, у 152 (46,0%) — кардіоемболічний, у 21 (6,3%) — лакунарний, ще у 21 (6,3%) була інша чи невстановлена причина інсульту. Проведено скринінг щодо ПКП з використанням шкал Mini-Mental State Examination (MMSE) та Montreal Cognitive Assessment (MoCA) після госпіталізації та перед виписуванням. Ознакою ПКП вважали оцінку за MMSE 0—24 бали або оцінку за MoCA 0—25 балів. Усі пацієнти після госпіталізації були оцінені за допомогою шкали National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), індексу Бартел та модифікованої шкали Ренкіна. Для визначення незалежних предикторів збереження ПКП на момент виписування використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії.

Результати. Загальна оцінка тяжкості МІ за NIHSS при госпіталізації варіювала від 0 до 39 балів (медіана — 11 (6—18) балів). Більшість (64,2%) пацієнтів були госпіталізовані протягом перших 30 днів від початку МІ. Оцінка за MMSE при госпіталізації варіювала від 0 до 30 балів (медіана — 20 (2—27) балів), причому у 179 (44,9%) пацієнтів початкова оцінка була 0—17 балів (тяжкі ПКП), у 61 (15,3%) — 18—24 бали (ПКП помірної тяжкості) і лише у 159 (39,8%) не було ПКП (25—30 балів). Оцінка за MoCA при госпіталізації варіювала від 0 до 30 балів (медіана — 15 (1—24) балів), у більшості пацієнтів (356 (89,2%)) — від 0 до 25 балів (наявні ПКП). За результатами скринінгу за допомогою MMSE перед виписуванням у 125 (31,4%) пацієнтів збереглися тяжкі ПКП, у 67 (16,8%) — помірно тяжкі ПКП. Оцінка за MoCA свідчила про наявність ПКП у 324 (81,2%) пацієнтів. Згідно з оцінками за MMSE та MoCA, частота ПКП при госпіталізації була статистично значуще вищою, ніж перед виписуванням ($p < 0,001$). Із 240 пацієнтів, які мали ПКП згідно з MMSE, у 239 (99,6%) ПКП виявлено також з використанням MoCA. Проте зі 159 пацієнтів, у яких результат скринінгу щодо ПКП після госпіталізації за допомогою MMSE був негативним, у 117 (73,6%) результат скринінгу з використанням MoCA виявився позитивним. Результати скринінгу з використанням як MMSE, так і MoCA, не мали істотної залежності від ураженої півкулі. Внутрішньомозковий крововилив асоціювався з нижчими ($p < 0,0001$) оцінками за MMSE та MoCA порівняно з ІІ. Предикторами збереження ПКП перед виписуванням згідно з MMSE були більша тривалість періоду від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ та нижча початкова оцінка за MMSE. Відповідно до MoCA такими предикторами були атеротромботичний підтип ІІ, ураження басейну пра-вої чи обох середніх мозкових артерій, старший вік пацієнта та нижча початкова оцінка за MoCA.

Висновки. У пацієнтів з МІ зареєстровано високу частоту ПКП при госпіталізації, але після лікування в ІЦ цей показник значно знизився. У пацієнтів з ПКП згідно з MMSE використання MoCA для скринінгу видається недоцільним, але застосування MoCA дало змогу у 75% пацієнтів з нормальною оцінкою за MMSE виявити ПКП. Незалежні предиктори оцінок за MMSE та MoCA, що свідчать про ПКП, значно відрізнялися, тому ці шкали не можна вважати взаємозамінними.

Ключові слова: мозковий інсульт, підтип інсульту, скринінг, постінсультні когнітивні порушення, MMSE, MoCA, прогностичні моделі.

Стаття надійшла до редакції 17 квітня 2021 р.

Світовий тягар інсульту та деменції продовжує зростати. Якщо збережуться сучасні тенденції, то до 2050 р. кількість осіб, які перенесли інсульт, може досягти 200 млн, а осіб з деменцією — 106 млн. У подальшому щорічно траплятиметься близько 30 млн мозкових інсультів (МІ), 12 млн осіб помиралатиме від інсульту і майже 5 млн — унаслідок деменції. Така ситуація стане серйозним викликом для системи охорони здоров'я [8]. Деменція та МІ взаємопов'язані [17]. Частота деменції у пацієнтів після МІ у багато разів перевищує показник контрольної групи, а після тяжкого МІ деменція виникає майже у 50 разів частіше, ніж у загальній популяції [15, 26]. Близько 10% осіб мають деменцію до МІ, ще у 10% деменція розвивається після першого МІ, а після повторного МІ деменція має місце у третини пацієнтів [25]. Крім того, значна частина осіб віком понад 65 років мають «німі» інфаркти мозку, які асоціюються з когнітивними порушеннями та підвищеним ризиком деменції [2]. Деменція значно підвищує ризик нового МІ та інших судинних подій [21]. Попри те що саме когнітивні та поведінкові порушення після МІ можуть мати істотний негативний вплив на повсякденну життєдіяльність, соціальні зв'язки і тривалість життя пацієнтів після МІ, у клінічній практиці постінсультним когнітивним порушенням (ПКП) зазвичай приділяють менше уваги, ніж руховим чи мовним [32, 33, 37]. Крім того, у більшості наукових досліджень ПКП у центрі уваги були тяжкі розлади, коли когнітивне зниження досягло рівня деменції, хоча такі стани становлять менше третини випадків [5]. Проте легкі ПКП не менш важливі, оскільки вони трапляються частіше, ніж деменція, і асоціюються з потребою у сторонній допомозі та підвищеним ризиком нових судинних подій [1, 21, 31]. Багато аспектів ПКП потребують подальшого вивчення [5, 37].

Постінсультне когнітивне порушення здебільшого стосується таких доменів, як мова, виконавчі функції, пам'ять, увага та зорово-просторове сприйняття, але через неоднорідність клінічних фенотипів і механізмів судинних уражень головного мозку виявлення та оцінка цих порушень може бути складним завданням [15, 32, 36]. Використання золотого стандарту для виявлення когнітивних порушень (комплексного нейропсихологічного тестування) у пацієнтів після МІ не завжди можливе, тому в клінічній практиці для скринінгу щодо ПКП найчастіше використовують швидкі та прості у використанні оціночні інструменти, такі як Міні-шкала для оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination (MMSE)) та Монреальський когнітивний тест (Montreal Cognitive Assessment (MoCA)) [12, 19, 37]. Шкала MMSE була розроблена M. F. Folstein та співавт. у 1970-х рр. для кількісної оцінки когнітивних порушень та документування їх змін з часом [11]. Спочатку цей інструмент призначався для виявлення деменції у пацієнтів з психічними

захворюваннями, пізніше його почали широко використовувати у різних категорій пацієнтів. MMSE є валідним інструментом для скринінгу щодо ПКП, особливо якщо вони помірної тяжкості чи тяжкого ступеня [7, 9]. Проте деякі дослідники дійшли висновку, що MMSE не зовсім придатна для скринінгу щодо ПКП, особливо при гострому МІ [24, 35]. Зазвичай, якщо пацієнт набирає менше 24 балів із 30 можливих, то це вважають ознакою когнітивних порушень, які можуть бути помірно тяжкими (18—23 бали) чи тяжкими (0—17 балів) [30]. Проте при традиційній точці відсікання ≤ 23 бали MMSE має недостатню чутливість [9]. Оптимальну чутливість та специфічність скринінгу щодо ПКП за допомогою MMSE порівняно з нейропсихологічним дослідженням забезпечує точка відсікання ≤ 24 балів [13]. Основним недоліком MMSE вважають недостатню чутливість щодо порушень виконавчих функцій та типових для уражень правої півкулі зорово-просторових розладів [20, 33]. MoCA розроблено як скринінговий інструмент насамперед для виявлення легких когнітивних порушень [23]. Якщо пацієнт набирає за MoCA ≤ 25 балів із 30 можливих, то це вважають ознакою когнітивних порушень [18]. Основними обмеженнями MoCA є те, що він недостатньо протестований при різних неврологічних захворюваннях, зокрема у пацієнтів з ПКП [13, 34]. У цілому обидва інструменти можна успішно використовувати у пацієнтів з МІ для виявлення ПКП різної тяжкості, але їх результати не слід вважати взаємозамінними [9, 13, 20, 30]. Можливості підвищення чутливості та специфічності інструментів для скринінгу щодо ПКП у різні періоди захворювання потребують проведення додаткових досліджень [1, 28].

Мета роботи — проаналізувати результати скринінгу щодо постінсультних когнітивних порушень у пацієнтів з мозковим інсультом, які перебували на стаціонарному лікуванні в Інсультному центрі у різні періоди захворювання, визначити незалежні предиктори збереження постінсультних когнітивних порушень на момент виписки.

Матеріали і методи

Вибірка та умови проведення дослідження

Дослідження проведене в Інсультному центрі (ІЦ) — відділенні багатопрофільної університетської лікарні (Медичний центр «Універсальна клініка „Оберіг“»). Процеси та структура ІЦ відповідають сучасним галузевим стандартам і принципам інтегрованого інсультного блоку: допомога надається мультидисциплінарною командою фахівців відповідно до рекомендацій клінічних настанов, що ґрунтуються на доказах; виконується комплексне обстеження з метою встановлення імовірної етіології (підтипу) МІ; від початку призначається комплексна вторинна профілактика; пацієнти отримують реабілітаційні практики впродовж

усього періоду стаціонарного лікування. Лікуючі лікарі-невропатологи, крім неврологічного огляду, виконували оцінку за допомогою основних інсультних шкал після госпіталізації в ІЦ та перед виписуванням. Обов'язкові додаткові дослідження передбачали нейровізуалізацію (комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія головного мозку), візуалізацію церебральних судин за допомогою комп'ютерної або магнітно-резонансної ангіографії, трансторакальну ехокардіографію, реєстрацію електрокардіограми у 12 відведеннях та скринінг щодо фібриляції передсердь (ФП), зазвичай голтерівський моніторинг серцевого ритму протягом 24—72 год. Крім того, всі пацієнти були оглянуті кардіологом, за потреби — іншими лікарями-спеціалістами (ендокринологом, психіатром, урологом, терапевтом, ортопедом, хірургом тощо). На підставі клініко-інструментальних та лабораторних показників за типом МІ пацієнтів розподілили на дві групи: ішемічний інсульт (ІІ) та внутрішньомозковий крововилив (ВМК). Залежно від найімовірнішої причини судинного ураження головного мозку виділено чотири групи пацієнтів з ІІ: атеросклеротичний (АТ), кардіоемболічний (КЕ), лакунарний (ЛА), інсульт іншої чи невстановленої етіології (ІН).

Критеріями залучення у дослідження були клінічний діагноз МІ, підтверджений результатами нейровізуалізації, стаціонарне лікування в ІЦ тривалістю не менше 3 діб у період між лютим 2010 р. та вереснем 2018 р., наявність результатів додаткових досліджень та оцінки за основними інсультними шкалами. Пацієнти, які мали субарахноїдальний крововилив унаслідок розриву аневризми мозкової артерії та/або вкрай тяжке супутнє захворювання, яке істотно впливало на результати лікування (пізня стадія злоякісного новоутворення, термінальна ниркова недостатність, гематологічні захворювання, незрощені переломи кісток, кахексія, сепсис тощо), були вилучені з дослідження.

Проаналізовані показники

Визначений набір даних про кожного з пацієнтів лікуючий лікар вносив до спеціально створеної бази даних, звідки їх брали для аналізу. Показники, які аналізували: вік, стать, тип і підтип МІ, оцінка тяжкості неврологічного дефіциту за інсультною шкалою Національних інститутів здоров'я (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)), повсякденної функціональної активності за допомогою індексу Бартел (ІБ) і тяжкості обмежень життєдіяльності за допомогою модифікованої шкали Ренкіна (МШР) після госпіталізації в ІЦ та перед виписуванням. Крім цього, в усіх пацієнтів після госпіталізації та перед виписуванням з ІЦ проводили скринінг щодо ПКП за допомогою офіційного перекладу MMSE та MoCA версія 7.1 українською чи російською мовою (з урахуванням побажань та звичок пацієнта).

Загальну оцінку за MMSE 0—24 бали вважали позитивним результатом скринінгу щодо ПКП, зокрема 18—24 бали — помірно тяжкого, 0—17 балів — тяжкого ПКП, 25—30 балів — негативним результатом скринінгу. При використанні MoCA, якщо сума балів становила < 25, то результат скринінгу вважали позитивним (ПКП наявні), а якщо 26—30, то негативним (ПКП відсутні).

При створенні прогностичних моделей як залежну змінну використовували негативний результат скринінгу щодо ПКП перед виписуванням з ІЦ (загальна оцінка 25—30 балів за MMSE або 26—30 балів за MoCA) і оцінювали ризик позитивного результату скринінгу після лікування (збереження ПКП). Як незалежні змінні використано тип і підтип МІ, вік, стать, початкові оцінки за NIHSS, ІБ, МШР, MMSE та MoCA, а також період МІ. Залежно від часу, який минув від імовірного початку захворювання до госпіталізації в ІЦ, виділено такі періоди МІ: найгостріший (0—24 год), гострий (1—7 діб), ранній підгострий (8—90-й день), пізній підгострий (91—180-й день) та віддалений (пізніше 180-го дня) [6].

Статистичний аналіз

Якісні змінні наведено у вигляді кількості та частоти, кількісні змінні — у вигляді медіани і міжквартильного інтервалу. Для порівняння якісних ознак використовували критерій χ^2 . Поріг статистичної значущості встановлено на рівні $p=0,05$. Для кількісної оцінки ступеня впливу факторних ознак на ризик виникнення ускладнень застосовано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії. Прогностичну якість моделей оцінювали за показниками чутливості (частка правильно спрогнозованих «випадків») та специфічності (частка правильно спрогнозованих «не-випадків») [27]. Для цих величин розраховано відповідний 95% довірчий інтервал (ДІ). Адекватність моделей оцінювали методом побудови і аналізу кривих операційних характеристик (Receiver Operating Characteristic curve analysis (ROC)), розраховували площу під ROC-кривою (Area under the ROC curve (AUC)) та її 95% ДІ. Модель вважається адекватною при статистично значущій відмінності величини AUC від 0,5 [16]. Вплив факторних ознак оцінено за величиною показника відношення шансів (ВШ), для якого розраховано 95% ДІ [27]. 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 досягнення максимальної чутливості та специфічності за індексом Youden [16]. Статистичний аналіз результатів дослідження проведено з використанням програмного пакета MedCalc® Statistical Software version 19.6.4 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium, 2021).

Результати та обговорення

У дослідження було залучено 399 пацієнтів, з них 242 (60,7 %) чоловіка та 157 (39,3 %) жінок. Вік — 66,2 (58,5—76,3) року.

У 331 (82,9 %) пацієнта діагностовано ішемічний інсульт (II), у 68 (17,1 %) — внутрішньомозковий крововилив. Серед пацієнтів з II у 137 (41,4 %) виявлено атеротромботичний підтип, у 152 (46,0 %) — кардіоемболічний, у 21 (6,3 %) — лакунарний, ще у 21 (6,3 %) була інша чи невстановлена причина інсульту.

Серед 265 пацієнтів з II у басейні середньої мозкової артерії (СМА) 120 (45,3 %) мали вогнище у лівій півкулі, 145 (54,7 %) — у правій. Решта пацієнтів з II мали вогнища у вертебробазиллярному басейні чи ураження декількох судинних басейнів.

Загальна оцінка тяжкості MI за NIHSS при госпіталізації варіювала від 0 до 39 балів (медіана — 11 (6—18) балів), за МШР — від 0 до 5 балів (медіана — 4 (3—5) бали), за ІБ — від 0 до 100 балів (медіана — 40 (10—75) балів).

Більшість (64,2 %) пацієнтів були госпіталізовані протягом перших 30 днів від початку MI, зокрема у найгостріший період — 17 (18,3 %), у гострий — 87 (21,8 %), у ранній підгострий — 154 (38,6 %), у пізній підгострий — 26 (6,5 %), у віддалений — 59 (14,8 %).

Оцінка за MMSE при госпіталізації варіювала від 0 до 30 балів (медіана — 20 (2—27) балів), зокрема у 179 (44,9 %) початкова оцінка становила від 0 до 17 балів (тяжкі ПКП), у 61 (15,3 %) — від 18 до 24 балів (помірно тяжкі ПКП) і лише у 159 (39,8 %) пацієнтів результати скринінгу щодо ПКП були негативними (оцінка 25—30 балів).

Загальна оцінка за MoCA при госпіталізації варіювала від 0 до 30 балів (медіана — 15 (1—24) бали), зокрема 356 (89,2 %) пацієнтів набрали < 25 балів, що свідчило про наявність ПКП, і лише у 43 (10,8 %), які отримали 26—30 балів, ПКП не було.

Результати скринінгу перед виписуванням за MMSE свідчили про наявність у 125 (31,4 %) пацієнтів тяжких ПКП, у 67 (16,8 %) — помірно тяжких ПКП, у 207 (51,8 %) — про відсутність ПКП, результати відповідного скринінгу за допомогою MoCA — про наявність ПКП у 324 (81,2 %) пацієнтів.

При використанні з метою скринінгу щодо ПКП шкали MMSE встановлено, що із 179 пацієнтів, які на момент госпіталізації мали тяжкі когнітивні порушення, перед виписуванням у 122 (68,2 %) осіб зберігалися тяжкі ПКП, у 35 (19,5 %) — вони стали помірно тяжкими, у 22 (12,3 %) ПКП не було. Із 61 пацієнта з помірно тяжкими ПКП при госпіталізації повторна оцінка перед виписуванням з ІЦ у 2 (3,3 %) випадках свідчила про тяжкі ПКП, у 30 (49,2 %) — про помірно тяжкі ПКП, у 29 (47,5 %) пацієнтів ПКП не було. Із 159 пацієнтів з негативним результатом скринінгу щодо ПКП при госпіталізації у 156 (98,1 %) він був негативним і наприкінці стаціонарного лікування в ІЦ. Згідно з оцінками за

MMSE, частота ПКП при госпіталізації була статистично значуще вищою, ніж перед виписуванням ($p < 0,001$).

У разі скринінгу за допомогою MoCA серед 356 пацієнтів, які мали ознаки ПКП після госпіталізації, у 317 (89,0 %) осіб вони були виявлені перед виписуванням. Із 43 пацієнтів, у яких результат першого скринінгу щодо ПКП був негативним, у 36 (83,7 %) таким був і результат повторного скринінгу. Частота ПКП при госпіталізації була статистично значуще вищою, ніж перед виписуванням ($p < 0,001$).

Порівняння результатів скринінгу щодо ПКП за допомогою MMSE та MoCA продемонструвало, що серед 240 пацієнтів, які мали тяжкі чи помірно тяжкі ПКП згідно з оцінкою за MMSE (0—24 балів), у 239 (99,6 %) ПКП виявлено також з використанням MoCA (0—25 балів). Із 159 пацієнтів, у яких результат скринінгу щодо ПКП при госпіталізації за допомогою MMSE був негативним (початкова оцінка 25—30 балів), у 117 (73,6 %) скринінг з використанням MoCA виявив наявність ПКП (початкова оцінка 0—25 балів). Отже, лише у 42 (10,5 %) із 399 пацієнтів з MI результат скринінгу щодо ПКП був негативним згідно з оцінками як за MMSE, так і за MoCA.

У пацієнтів з II у басейні СМА результати скринінгу щодо ПКП при госпіталізації з використанням як MMSE, так і MoCA, істотно не залежали від ураженої півкулі головного мозку, що підтверджує можливість використання обох шкал при II у басейні будь-якої СМА (табл. 1).

Результати скринінгу щодо ПКП після госпіталізації істотно залежали від типу та підтипу MI (табл. 2).

Оцінки як за MMSE, так і за MoCA при ВМК були статистично значуще ($p < 0,0001$) нижчими, ніж при II (див. табл. 2). Серед пацієнтів з II найнижчі оцінки за MMSE та MoCA при госпіталізації асоціювалися з KE підтипом, а найвищі — з LA підтипом. Аналіз результатів скринінгу щодо ПКП перед виписуванням з ІЦ продемонстрував, що оцінки в цілому статистично значуще ($p < 0,05$) підвищилися, але зберігалась тенденція до залежності від типу і підтипу MI: з ВМК та KE підтипом II асоціювалися нижчі оцінки, тоді як з LA підтипом II — вищі оцінки за обома шкалами. Вивчення зв'язку між початковими та прикінцевими оцінками при скринінгу

Т а б л и ц я 1

Результати скринінгу на наявність постінсультних когнітивних порушень при госпіталізації в інсультний центр у пацієнтів з ішемічним інсультом у басейні середньої мозкової артерії

| Шкала | II у басейні правої СМА (n = 145) | II у басейні лівої СМА (n = 120) | p |
|-------|-----------------------------------|----------------------------------|--------|
| MMSE | 23 (9—28) | 25 (17—28) | > 0,05 |
| MoCA | 18 (5—24) | 20 (12—25) | > 0,05 |

Дані наведено у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу.

Таблиця 2

Результати скринінгу на наявність постінсультних когнітивних порушень при госпіталізації та перед виписуванням з інсультного центру залежно від типу та підтипу мозкового інсульту

| Тип і підтип МІ | MMSE | | MoCA | |
|-----------------|------------------------|-------------------------|--------------------|------------------------|
| | Під час госпіталізації | Перед виписуванням | При госпіталізації | Перед виписуванням |
| II | 21 (6,25—28) | 26 (14—29) [#] | 17 (3—24) | 21 (9—26) [#] |
| AT | 23 (10—28) | 26 (18—29) | 18 (5—24) | 21 (12—25) |
| KE | 18 (0—26) | 22 (7—28) | 13 (0—23) | 18 (4—25) |
| LA | 28 (26—29) | 29 (27—30) | 24 (22—27) | 27 (22—29) |
| IN | 25 (10—28) | 26 (16—29) | 19 (7—26) | 23 (13—27) |
| ВМК | 5 (0—25)* | 22 (3—29) [#] | 3 (0—19)* | 15 (2—25) [#] |

* Статистично значуща різниця ($p < 0,0001$) щодо пацієнтів з II.

[#] Статистично значуща різниця ($p < 0,05$) щодо значення показника при госпіталізації.

щодо ПКП виявило наявність сильного та статистично значущого зв'язку як для MMSE ($r = +0,849$, $p < 0,01$), так і для MoCA ($r = +0,864$, $p < 0,01$). Динаміка оцінок за обома шкалами при ВМК була значно ($p < 0,001$) більшою, ніж при II.

Результати аналізу зв'язку між результатами скринінгу щодо ПКП після госпіталізації в ІЦ з використанням MMSE та MoCA і віком пацієнтів, початковими оцінками тяжкості інсульту за NIHSS та ступенем обмеження життєдіяльності за МШР наведено у табл. 3.

Виявлено наявність дуже слабкого обернено пропорційного зв'язку між оцінками за MMSE і MoCA та віком пацієнта: що старше був пацієнт, то нижчою була у нього оцінка. З огляду на слабкість цей зв'язок, імовірно, не має клінічної значущості. Зв'язку між статтю пацієнта та результатами скринінгу щодо ПКП не виявлено ($p > 0,05$). Установлено обернено пропорційний зв'язок помірної сили між результатом скринінгу щодо ПКП та початковою тяжкістю інсульту і ступенем обмеження життєдіяльності.

При багатофакторному аналізі ризику недосягнення нормальної прикінцевої оцінки за MMSE та MoCA виявлено два незалежні предиктори

позитивного результату скринінгу щодо ПКП після лікування в ІЦ. Характеристики моделі з використанням з метою скринінгу шкали MMSE наведено у табл. 4.

Ризик ПКП перед виписуванням з ІЦ згідно з MMSE статистично значуще збільшували госпіталізація у пізній підгострий (ВШ 6,5; 95 % ДІ 1,5—28,6, $p = 0,012$) або віддалений (ВШ 7,0; 95 % ДІ 2,1—22,7, $p = 0,001$) період МІ та низька початкова оцінка за MMSE (ВШ 0,78; 95 % ДІ 0,75—0,82, у середньому при збільшенні початкової оцінки на 1 бал; див. табл. 4). Крім того, несприятливий вплив на ризик збереження ПКП мав вік пацієнта (ВШ 1,0; 95 % ДІ 1,00—1,07, у середньому на кожен додатковий рік), але статистична значущість цього зв'язку мала граничне значення ($p = 0,057$). Модель логістичної регресії, побудована на виділеному наборі ознак, виявилася адекватною ($\chi^2 = 315$ при 11 ступенях свободи, $p < 0,001$).

Чутливість моделі була відмінною (92,7 %), а специфічність — доброю (85,5 %), AUC = 0,95 (95 % ДІ 0,92—0,97, $p < 0,001$), що є свідченням відмінної узгодженості моделі прогнозування та сильного зв'язку цього набору факторних ознак із залежною змінною (рис. 1).

Як видно з табл. 5, незалежний і статистично значущий зв'язок з наявністю ПКП перед виписуванням з ІЦ відповідно до MoCA мали АТ підтип II (ВШ 33,0; 95 % ДІ 2,5—424,0,7, $p = 0,008$), ураження басейну правої СМА (ВШ 0,06; 95 % ДІ 0,01—0,79, $p = 0,032$) та обох СМА (ВШ 0,03; 95 % ДІ 0,01—0,41, $p = 0,009$), а також вік пацієнта (ВШ 1,05; 95 % ДІ 1,01—1,08, у середньому на кожен додатковий рік, $p = 0,008$). Крім того, виявлено обернено пропорційний зв'язок між ПКП перед виписуванням та початковою оцінкою за MoCA (ВШ 0,79; 95 % ДІ 0,74—0,84, у середньому при збільшенні початкової оцінки на 1 бал, $p < 0,001$).

Таблиця 3

Кореляції між наявністю постінсультних когнітивних порушень, віком, тяжкістю мозкового інсульту і ступенем обмеження життєдіяльності після госпіталізації

| Шкала | Вік | NIHSS | МШР |
|-------|--------|--------|--------|
| MMSE | -0,203 | -0,684 | -0,556 |
| MoCA | -0,221 | -0,672 | -0,541 |

Наведено коефіцієнти рангової кореляції Спірмена при $p < 0,05$.

Таблиця 4

Характеристики багаторфакторної моделі прогнозування недозагаєнення нормальної оцінки за шкалою MMSE (25—30 балів) після лікування в Інсультному центрі

| Факторна ознака | b (m) | p | ВШ (95 % ДІ) |
|--|---------------|---------|------------------|
| Підтип МІ (КЕ — референтний) | | | |
| АТ | 0,02 (0,41) | 0,958 | — |
| ІН | 0,32 (0,85) | 0,710 | — |
| ВМК | –1,01 (0,56) | 0,075 | 0,36 (0,12—1,11) |
| ЛА | –0,04 (0,80) | 0,965 | — |
| Час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ (0—24 год — референтне значення) | | | |
| 1—7 діб | 0,63 (0,58) | 0,280 | — |
| 8—30 діб | 0,58 (0,58) | 0,318 | — |
| 31—90 діб | 0,74 (0,65) | 0,252 | — |
| 91—180 діб | 1,88 (0,75) | 0,012 | 6,5 (1,5—28,6) |
| > 180 днів | 1,94 (0,60) | 0,001 | 7,0 (2,1—22,7) |
| Вік, роки | 0,033 (0,017) | 0,057 | 1,03 (1,00—1,07) |
| MMSE, сума балів | –0,24 (0,02) | < 0,001 | 0,78 (0,75—0,82) |

b — значення коефіцієнта моделі, *m* — середньоквадратична похибка.

На основі виділеного набору факторних ознак побудовано модель, яка також виявилася адекватною ($\chi^2 = 210$ при 14 ступенях свободи, $p < 0,001$).

Модель мала добру чутливість (86,5 %) та специфічність (85,4 %), AUC = 0,93 (95 % ДІ 0,89—0,95, $p < 0,001$) свідчить про відмінну узгодженість моделі прогнозування та сильний зв'язок цього набору факторних ознак з ризиком позитивного результату прикінцевого скринінгу щодо ПКП за допомогою MoCA (рис. 2).

У ретроспективному обсерваційному дослідженні когорти пацієнтів з МІ, які перебували на стаціонарному лікуванні в ІЦ у різні періоди захворювання, аналіз результатів скринінгу щодо ПКП свідчив про високу частоту ПКП як при госпіталізації, так і перед виписуванням (частота помірно тяжких чи тяжких ПКП згідно з MMSE становила 60,2 та 48,1 % відповідно, а згідно з MoCA — 89,2 та 81,2 %). Лише в 1 із 10 учасників нашого дослідження результат скринінгу щодо ПКП виявився негативним за обома шкалами. Результати систематичного огляду досліджень свідчать, що ПКП мали місце у 60—80 % пацієнтів на різних етапах відновлення після МІ [29]. Однак у різних дослідженнях частота ПКП варіювала від 20 до 75 %, що пов'язано з відмінностями у характеристиках учасників, умовах проведення досліджень, термінах та способах оцінки когнітивних функцій [4, 10]. Оскільки специфічність оцінок за обома шкалами є значно нижчою за 100 %, імовірно отримання позитивного результату скринінгу щодо ПКП у пацієнтів з нормальними результатами комплексного нейропсихологічного тестування [13, 28].

При інтерпретації оцінок слід урахувувати стан пацієнта, його рідну мову, рівень освіти і неврологічний дефіцит, тобто клінічний контекст, без якого висновки на підставі результатів скринінгу можуть виявитися хибними [37].

Практично в усіх випадках, коли результати початкового скринінгу були негативними, вони залишались негативними і наприкінці стаціонарного лікування в ІЦ, лише у невеликої частини пацієнтів з ознаками ПКП при госпіталізації оцінка перед виписуванням була у нормальних межах: 12,1 % за MMSE та 11,0 % за MoCA. Майже у половини (47,5 %) пацієнтів, які, згідно з оцінками за MMSE, на початку лікування в ІЦ мали ознаки помірно тяжких ПКП, результати прикінцевого скринінгу щодо ПКП виявилися негативними. Статистично значуще підвищення оцінок за обома шкалами може свідчити про позитивний вплив лікування в ІЦ на стан когнітивних функцій пацієнтів.

Той факт, що майже у 75 % пацієнтів з негативними результатами скринінгу щодо ПКП з використанням MMSE скринінг за допомогою MoCA був позитивним, підтверджує вищу чутливість останньої шкали. Оскільки практично в усіх (99,6 %) пацієнтів з позитивними результатами скринінгу щодо ПКП з використанням MMSE результати скринінгу за допомогою MoCA також виявилися позитивними, проведення скринінгу із застосуванням чутливішого інструменту (MoCA) у тому разі, коли оцінка за допомогою менш чутливого інструменту (MMSE) свідчить про наявність ПКП, імовірно, є недоцільним. Варта уваги можливість використання вищої точки відсікання для MMSE з метою скринінгу щодо

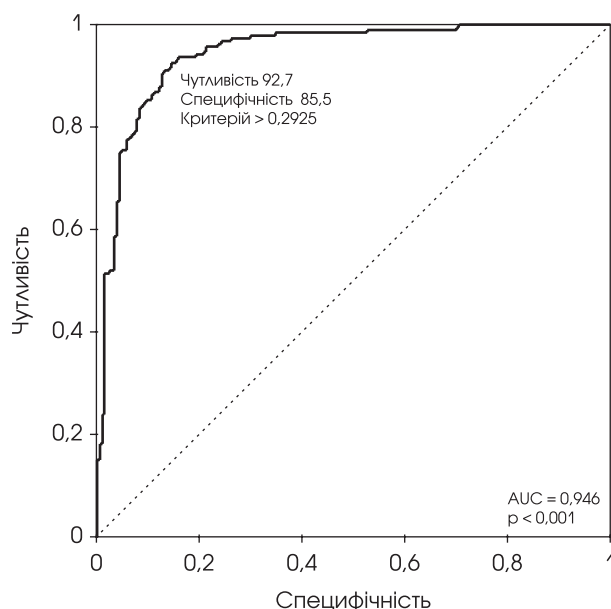


Рис. 1. ROC-крива 2-факторної моделі прогнозування ризику позитивного результату скринінгу на наявність постінсультних когнітивних порушень з використанням MMSE перед виписуванням з Інсультного центру

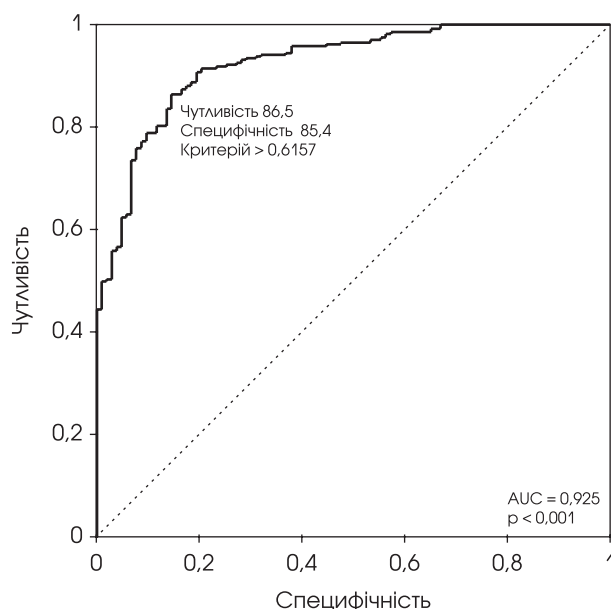


Рис. 2. ROC-крива 4-факторної моделі прогнозування ризику недосягнення негативного результату скринінгу на наявність постінсультних когнітивних порушень з використанням MoCA перед виписуванням з Інсультного центру

Таблиця 5

Характеристики багатофакторної моделі прогнозування недосягнення нормальної оцінки за шкалою MoCA (26—30 балів) після лікування в Інсультному центрі

| Факторна ознака | b (m) | p | ВШ (95 % ДІ) |
|--|---------------|---------|------------------|
| Підтип MI (KE — референтний) | | | |
| АТ | 3,48 (1,31) | 0,008 | 33,0 (2,5—424,0) |
| ІН | -0,27 (0,73) | 0,708 | — |
| ВМК | -0,78 (0,64) | 0,225 | — |
| ЛА | -0,80 (0,64) | 0,216 | — |
| Час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ (0—24 год — референтне значення) | | | |
| 1—7 діб | 0,13 (0,52) | 0,807 | — |
| 8—30 діб | -0,58 (0,53) | 0,280 | — |
| 31—90 діб | 0,19 (0,61) | 0,755 | — |
| 91—180 діб | -0,40 (0,72) | 0,585 | — |
| > 180 днів | 1,01 (0,58) | 0,082 | 2,7 (0,9—8,7) |
| Інфаркт мозку у басейні СМА† (без ІМ — референтне значення) | | | |
| Лівої | -0,07 (0,49) | 0,886 | — |
| Обох | -3,53 (1,36) | 0,009 | 0,03 (0,01—0,41) |
| Правої | -2,74 (1,28) | 0,032 | 0,06 (0,01—0,79) |
| Вік, роки | 0,045 (0,017) | 0,008 | 1,05 (1,01—1,08) |
| MoCA, сума балів | -0,24 (0,03) | < 0,001 | 0,79 (0,74—0,84) |

ПКП. L. Zeltzer та співавт. запропонували інші точки відсікання для MMSE: 27—30 балів — норма, 21—26 балів — легкі когнітивні порушення, 11—20 балів — помірні, 0—10 балів — тяжкі [38]. Також вивчають нижчі точки відсікання для MoCA. T.B. Cumming та співавт. дійшли висновку, що при скринінгу щодо ПКП оптимальне співвідношення чутливості та специфічності для MoCA дає точка відсікання ≤ 23 бали [9]. Питання про оптимальні точки відсікання при використанні зазначених інструментів з метою скринінгу щодо ПКП потребує подальших досліджень.

Наші дані свідчать про відсутність залежності результату скринінгу щодо ПКП від боку ураження у пацієнтів з II в басейні СМА і, відповідно, про можливість проведення такого скринінгу при ураженні будь-якого з басейнів СМА. Попри те що ураження лівої півкулі головного мозку часто супроводжуються порушеннями мови, які утруднюють виконання тестів на когнітивні функції, ураження правої півкулі також можуть спричинити значні когнітивні розлади, які негативно впливають на соціальне функціонування [33]. Крім того, на загальну оцінку впливають як ПКП, спричинені вогнищевими ураженнями, так і глобальні ПКП, що може охоплювати пам'ять, увагу, виконавчі функції, гнозис, праксис та інші домени [10, 14].

Аналіз наших даних продемонстрував, що результати скринінгу щодо ПКП були гіршими при ВМК та KE підтипі II і кращими при ЛА підтипі II. Це можна частково пояснити більшим розміром вогнища інфаркту мозку, властивим KE, порівняно з ЛА підтипом II, а також виразнішими патологічними змінами в паренхімі головного мозку, характерними для пацієнтів з тяжкою артеріальною гіпертензією (головна причина ВМК) і ФП (провідна причина KE). Згідно з висновками недавно проведеного систематичного огляду, значні когнітивні порушення та деменція уражують до 44 % пацієнтів після ВМК [10]. ФП та KE підтип II асоціюються з високим ризиком тяжких когнітивних порушень [3]. У цьому контексті виглядає логічним виявлений у наших пацієнтів зв'язок помірної сили між оцінками за MMSE і MoCA та початковою тяжкістю інсульту (обернено пропорційна залежність) і ступенем обмежень життєдіяльності (прямо пропорційна залежність). Про такі закономірності повідомляли й інші дослідники [14, 22].

В учасників нашого дослідження незалежними предикторами збереження помірно тяжких чи тяжких ПКП, згідно з оцінкою за MMSE перед виписуванням, були пізня госпіталізація в ІЦ та менша сума балів при оцінці за цією шкалою при

госпіталізації. Однак у разі використання MoCA, крім початкової оцінки за цією шкалою, незалежні асоціації з ризиком збереження ПКП мали й інші чинники: АТ підтип II, ураження басейну правої СМА або обох СМА та вік пацієнта. Такі результати свідчать як про невзаємозамінність цих двох інструментів, так і про можливий різний вплив лікувальних та реабілітаційних заходів на профіль когнітивних функцій. Установлення незалежних предикторів дає змогу інформувати пацієнтів та їх родичів щодо прогнозу, а також урахувувати ступінь ПКП при виборі реабілітаційних втручань та підготовці пацієнта до виписки зі стаціонару.

Висновки

При оцінці пацієнтів з MI у різні періоди захворювання з використанням MMSE та MoCA виявлено високу частоту ПКП при госпіталізації (70,2 % згідно з MMSE та 89,2 % відповідно до MoCA).

Результати повторного скринінгу перед виписуванням з ІЦ свідчили про статистично значуще нижчу частоту ПКП (48,2 % згідно з MMSE та 81,2 % відповідно до MoCA), що може бути зумовлено позитивним впливом лікування в ІЦ на когнітивні функції.

Практично всі пацієнти з позитивним результатом скринінгу щодо ПКП за допомогою MMSE (0—24 бали) також мали ПКП відповідно до MoCA (0—25 балів), тому використання шкали MoCA у таких пацієнтів з метою скринінгу щодо ПКП видається недоцільним.

Майже у 75 % пацієнтів з негативним результатом скринінгу щодо ПКП із застосуванням MMSE (оцінка 25—30 балів) результати скринінгу за допомогою MoCA були позитивними (оцінка 0—25 балів), що свідчить про вищу чутливість MoCA і доцільність її використання у пацієнтів з нормальною оцінкою за MMSE.

Обидві шкали можна використовувати для скринінгу щодо ПКП у пацієнтів з ураженнями басейну як правої, так і лівої СМА.

Порівняно з II ВМК асоціюється з гіршими оцінками як за MMSE, так і за MoCA, однак у пацієнтів з ВМК спостерігається виразніша позитивна динаміка оцінок за обома шкалами порівняно з пацієнтами з II.

Предикторами збереження ПКП після лікування в ІЦ, відповідно до MMSE, є лише пізня госпіталізація та нижча оцінка за MMSE при госпіталізації, а згідно з MoCA — АТ підтип II, ураження басейну правої СМА чи обох СМА, вік пацієнта та нижча початкова оцінка за MoCA. Ці відмінності вказують на те, що оцінки за цими шкалами не можна вважати взаємозамінними.

Конфлікту інтересів немає.

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

збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — Ю. Ф.; статистична обробка даних — В. Г.; редагування тексту — Ю. Ф., Л. С.

Література

- Aam S., Einstad M. S., Munthe-Kaas R. et al. Post-stroke cognitive impairment-impact of follow-up time and stroke subtype on severity and cognitive profile: The Nor-COAST Study // *Front Neurol.* — 2020. — Vol. 11. — P. 699. doi: 10.3389/fneur.2020.00699.
- Azeem F., Durrani R., Zerna C., Smith E. E. Silent brain infarctions and cognition decline: systematic review and meta-analysis // *J. Neurol.* — 2020. — Vol. 267 (2). — P. 502—512. doi: 10.1007/s00415-019-09534-3.
- Banerjee G., Chan E., Ambler G. et al., CROMIS-2 Collaborators. Cognitive Impairment Before Atrial Fibrillation-Related Ischemic Events: Neuroimaging and Prognostic Associations // *J. Am. Heart Assoc.* — 2020. — Vol. 9 (1). — e014537.
- Barbay M., Diouf M., Roussel M., Godefroy O.; GRECOG-VASC study group. Systematic review and meta-analysis of prevalence in post-stroke neurocognitive disorders in hospital-based studies // *Dement Geriatr Cogn Disord.* — 2018. — Vol. 46 (5—6). — P. 322—334. doi: 10.1159/000492920.
- Barbay M., Taillia H., Nedelec-Ciceri C., Bompaire F., Bonnin C., Varvat J.; GRECOG-VASC Study Group. Prevalence of Poststroke Neurocognitive Disorders Using National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network, VASCOG Criteria (Vascular Behavioral and Cognitive Disorders), and Optimized Criteria of Cognitive Deficit // *Stroke.* — 2018. — Vol. 49 (5). — P. 1141—1147. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018889.
- Bernhardt J., Hayward K. S., Kwakkel G. et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable taskforce // *Int. J. Stroke.* — 2017. — Vol. 12 (5). — P. 444—450. doi: 10.1177/1747493017711816.
- Bour A., Rasquin S., Boreas A., Limburg M., Verhey F. How predictive is the MMSE for cognitive performance after stroke? // *J. Neurol.* — 2010. — Vol. 257 (4). — P. 630—637.
- Brainin M., Feigin V. L., Norrving B., Martins S. C. O., Hankey G., Hachinski V.; the World Stroke Organization Board of Directors. Global prevention of stroke and dementia: the WSO Declaration // *Lancet. Neurol.* — 2020. — Vol. 19 (6). — P. 487—488. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30141-1. Hachinski V.
- Cumming T. B., Churilov L., Linden T., Bernhardt J. Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental State Examination are both valid cognitive tools in stroke // *Acta Neurol. Scand.* — 2013. — Vol. 128 (2). — P. 122—129. doi: 10.1111/ane.12084.
- Donnellan C., Werring D. Cognitive impairment before and after intracerebral haemorrhage: a systematic review // *Neurol. Sci.* — 2020. — Vol. 41 (3). — P. 509—527. doi: 10.1007/s10072-019-04150-5.
- Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. «Minimental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J. Psychiatr Res.* — 1975. — Vol. 12 (3). — P. 189—198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- Ghaffar M. Z. A. A., Miptah H. N., O'Caomh R. Cognitive screening instruments to identify vascular cognitive impairment: a systematic review // *Int. J. Geriatr Psychiatry.* — 2019. — Vol. 34 (8). — P. 1114—1127. doi: 10.1002/gps.5136.
- Godefroy O., Fickl A., Roussel M. et al. Is the Montreal Cognitive Assessment Superior to the Mini-Mental State Examination to Detect Poststroke Cognitive Impairment? A Study with Neuropsychological Evaluation // *Stroke.* — 2011. — Vol. 42 (6). — P. 1712—1716. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.606277.
- Gottesman R. F., Hillis A. E. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke // *Lancet. Neurol.* — 2010. — Vol. 9 (9). — P. 895—905. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70164-2.
- Graff-Radford J. Vascular Cognitive Impairment // *Continuum (Minneapolis Minn).* — 2019. — Vol. 25 (1). — P. 147—164. doi: 10.1212/CON.0000000000000684.
- Gurianov V. G., Lyakh Y. E., Paryi V. D. et al. Biostatistics Manual. Medical Research Analysis in EZR (R-statistics). — Kyiv: Vistka, 2018. — 208 p. (in Ukrainian).
- Hachinski V. The convergence of stroke and dementia // *Arq. Neuropsiquiatr.* — 2018. — Vol. 76 (12). — P. 849—852. doi: 10.1590/0004-282X20180148. Graff-Radford J.
- Hobson J. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) // *Occup Med. (Lond).* — 2015. — Vol. 65 (9). — P. 764—765. doi: 10.1093/occmed/kqv078.
- Kosgallana A., Cordato D., Chan D. K. Y., Yong J. Use of cognitive screening tools to detect cognitive impairment after an ischaemic stroke: a systematic review // *SN Compr Clin. Med.* — 2019. — Vol. 1 (4). — P. 255—262. doi: 10.1007/s42399-018-0035-2.
- Lancôt K. L., Lindsay M. P., Smith E. E. et al., Management of Mood, Cognition and Fatigue Following Stroke Best Practice Writing Group, the Heart & Stroke Canadian Stroke Best Practices and Quality Advisory Committee; in collaboration with the Canadian Stroke Consortium. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Mood, Cognition and Fatigue following Stroke, 6th edition, update 2019 // *Int. J. Stroke.* — 2020. — Vol. 15 (6). — P. 668—688. doi: 10.1177/1747493019847334.
- Lee M., Saver J. L., Hong K. S. et al. Cognitive impairment and risk of future stroke: a systematic review and meta-analysis // *CMAJ.* — 2014. — Vol. 186. — P. E536—E546. doi: 10.1503/cmaj.140147.
- Levine D. A., Wadley V. G., Langa K. M. et al. Risk Factors for Poststroke Cognitive Decline: The REGARDS Study (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) // *Stroke.* — 2018. — Vol. 49 (4). — P. 987—994. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018529.
- Nasreddine Z. S., Phillips N. A., Bedirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment // *J. Am. Geriatr Soc.* — 2005. — Vol. 53 (4). — P. 695—699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- Nys G. M., van Zandvoort M. J., de Kort P. L., Jansen B. P., Kappelle L. J., de Haan E. H. Restrictions of the Mini-Mental State Examination in acute stroke // *Arch Clin. Neuropsychol.* — 2005. — Vol. 20 (5). — P. 623—629. doi: 10.1016/j.acn.2005.04.001.
- Pendlebury S. T., Rothwell P. M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis // *Lancet. Neurol.* — 2009. — Vol. 8. — P. 1006—1018. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4.
- Pendlebury S. T., Rothwell P. M.; Oxford Vascular Study. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study // *Lancet. Neurol.* — 2019. — Vol. 18 (3). — P. 248—258. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30442-3.
- Petrie A., Sabin C. Medical Statistics at a Glance. — 3rd ed. — Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2009. — 180 p.
- Rodrigues J. C., Becker N., Beckenkamp C. L., Miná C. S., de Salles J. F., Bandeira D. R. Psychometric properties of cognitive screening for patients with cerebrovascular diseases: a systematic review // *Dement. Neuropsychol.* — 2019. — Vol. 13 (1). — P. 31—43. 29.
- Saa J. P., Tse T., Baum C. et al. Longitudinal evaluation of cognition after stroke—A systematic scoping review // *PloS One.* — 2019. — Vol. 14 (8). — e0221735. doi: 10.1371/journal.pone.0221735.
- Salter K., Campbell N., Richardson M. et al. Outcome Measures in Stroke Rehabilitation. Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation, 2013 (доступ за посиланням: <http://www.ebrsr.com/evidence-review/20-outcome-measures-stroke-rehabilitation>).
- Saposnik G., Cote R., Rochon P. A. et al., Registry of the Canadian Stroke Network; Stroke Outcome Research Canada (SORCan) Working Group. Care and outcomes in patients with ischemic stroke with and without preexisting dementia // *Neurology.* — 2011. — Vol. 77. — P. 1664—1673.
- Sexton E., McLoughlin A., Williams D. J. et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of cognitive impairment no dementia in the first year post-stroke // *Eur. Stroke J.* — 2019. — Vol. 4 (2). — P. 160—171. doi: 10.1177/2396987318825484.
- Shatzman S., Mahajan S., Sundararajan S. Often overlooked but critical: poststroke cognitive impairment in right hemispheric ischemic stroke // *Stroke.* — 2016. — Vol. 47 (9). — P. e221—e223.
- Shi D., Chen X., Li Z. Diagnostic test accuracy of the Montreal Cognitive Assessment in the detection of post-stroke cognitive impairment under different stages and cutoffs: a systematic review and meta-analysis // *Neurol. Sci.* — 2018. — Vol. 39 (4). — P. 705—716. doi: 10.1007/s10072-018-3254-0.
- Stolwyk R. J., O'Neill M. H., McKay A. J. D., Wong D. K. Are cognitive screening tools sensitive and specific enough for use after stroke? A systematic literature review // *Stroke.* — 2014. — Vol. 45. — P. 3129—3134. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004232.
- Swartz R. H., Bayley M., Lancôt K. L. et al. Post-stroke depression, obstructive sleep apnea, and cognitive impairment: rationale for, and barriers to, routine screening // *Int. J. Stroke.* — 2016. — Vol. 11. — P. 509—518. doi: 10.1177/1747493016641968.
- Verdelho A., Wardlaw J., Pavlovic A. et al. Cognitive impairment in patients with cerebrovascular disease: A white paper from the links between stroke ESO Dementia Committee // *Eur. Stroke J.* — 2021. — Vol. 6 (1). — P. 5—17.
- Zeltzer L. Mini-Mental State Examination (MMSE) // *Stroke Engine, 2020* (доступ за посиланням: <https://strokeengine.ca/en/assessments/mini-mental-state-examination-mmse/>).

Ю. В. ФЛОМИН¹, В. Г. ГУРЬЯНОВ², Л. И. СОКОЛОВА²¹МЦ «Универсальная клиника „Обериг“, Киев²Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Постинсультные когнитивные нарушения: результаты скрининга с использованием MMSE и MoCA и предикторы их сохранения после лечения в Инсультном центре

Цель — проанализировать результаты скрининга на постинсультные когнитивные нарушения (ПКН) у пациентов с мозговым инсультом (МИ), находившихся на стационарном лечении в Инсультном центре (ИЦ) в разные периоды заболевания, определить независимые предикторы сохранения ПКП при выписке.

В исследование были включены 399 пациентов с МИ, которые в 2010—2018 гг. находились на стационарном лечении в ИЦ, из них 242 (60,7%) мужчины и 157 (39,3%) женщины. Медиана возраста — 66,2 (58,5—76,3) года. У 331 (82,9%) пациента диагностирован ишемический инсульт (ИИ), у 68 (17,1%) — внутримозговое кровоизлияние. Среди пациентов с ИИ у 137 (41,4%) выявлен атеротромботический подтип, у 152 (46,0%) — кардиоэмболический, у 21 (6,3%) — лакунарный, еще у 21 (6,3%) была другая или неустановленная причина инсульта. Проведен скрининг по ПКН с использованием шкал Mini-Mental State Examination (MMSE) и Montreal Cognitive Assessment (MoCA) после госпитализации и перед выпиской. Признаком ПКН считали оценку по MMSE 0—24 балла или оценку по MoCA 0—25 баллов. Все пациенты после госпитализации были оценены с помощью шкалы National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), индекса Бартел и модифицированной шкалы Рэнкина. Для определения независимых предикторов сохранения ПКН на момент выписки использован метод построения и анализа моделей логистической регрессии.

Результаты. Оценка тяжести МИ по NIHSS при госпитализации варьировала от 0 до 39 баллов (медиана — 11 (6—18) баллов). Большинство (64,2%) пациентов были госпитализированы в течение первых 30 дней от начала МИ. Оценка по MMSE при госпитализации варьировала от 0 до 30 баллов (медиана — 20 (2—27) баллов), причем у 179 (44,9%) пациентов начальная оценка была 0—17 баллов (тяжелые ПКН), у 61 (15,3%) — 18—24 балла (ПКН средней тяжести), у 159 (39,8%) не было ПКН (25—30 баллов). Оценка по MoCA при госпитализации варьировала от 0 до 30 баллов (медиана — 15 (1—24) баллов), у большинства пациентов (356 (89,2%)) — от 0 до 25 баллов (наличие ПКН). По результатам скрининга с помощью MMSE перед выпиской у 125 (31,4%) пациентов сохранялись тяжелые ПКН, у 67 (16,8%) — умеренно тяжелые ПКН. Оценка по MoCA свидетельствовала о наличии ПКН у 324 (81,2%) пациентов. Согласно оценкам по MMSE и MoCA, частота ПКН при поступлении была статистически значимо выше, чем перед выпиской ($p < 0,001$). Из 240 пациентов, которые имели ПКН согласно MMSE, у 239 (99,6%) ПКН выявлены также с использованием MoCA. Однако из 159 пациентов, у которых результат скрининга по ПКН после госпитализации с помощью MMSE был отрицательным, у 117 (73,6%) результат скрининга с использованием MoCA оказался положительным. Результаты скрининга с использованием как MMSE, так и MoCA, не имели существенной зависимости от пораженного полушария. Внутримозговое кровоизлияние ассоциировалось с более низкими ($p < 0,0001$) оценками по MMSE и MoCA по сравнению с ИИ. Предикторами сохранения ПКН перед выпиской согласно MMSE были большая продолжительность периода от начала заболевания до госпитализации в ИЦ и более низкая начальная оценка по MMSE. Согласно MoCA такими предикторами были атеротромботический подтип ИИ, поражение бассейна правой или обеих средних мозговых артерий, старший возраст пациента и более низкая начальная оценка по MoCA.

Выводы. У пациентов с МИ зарегистрирована высокая частота ПКН при госпитализации, но после лечения в ИЦ этот показатель значительно снизился. У пациентов с ПКН согласно MMSE использование MoCA для скрининга представляется нецелесообразным, но применение MoCA позволило у 75,0% пациентов с нормальной оценкой по MMSE выявить ПКН. Независимые предикторы оценок по MMSE и MoCA, свидетельствующие о ПКН, значительно отличались, поэтому эти шкалы нельзя считать взаимозаменяемыми.

Ключевые слова: мозговой инсульт, подтип инсульта, скрининг, постинсультные когнитивные нарушения, MMSE, MoCA, прогностические модели.

Y. V. FLOMIN¹, V. G. GURIANOV², L. I. SOKOLOVA²¹Medical Center «Universal Clinic «Oberig», Kyiv²Bogomolets National Medical University, Kyiv

Post-stroke cognitive impairment: screening with MMSE and MoCA and predictors of their persistence after treatment at the Stroke Center

Objective — to analyze the results of screening for post-stroke cognitive impairment (PCI) in patients with cerebral stroke (CS) admitted to the Stroke Center (SC) in different disease phases, and to determine independent predictors of the PCI persistence at discharge.

Methods and subjects. 399 patients were enrolled, including 242 (60.7%) men and 157 (39.3%) women with the median age was 66.2 years (IQR 58.5—76.3). IS was diagnosed in 331 (82.9%), and ICH in 68 (17.1%) patients.

Among patients with IS, 137 (41.4%) had an atherothrombotic subtype, 152 (46.0%) had a cardioembolic subtype, 21 (6.3%) had a lacunar subtype, another 21 (6.3%) had another or unknown cause of stroke. Patients were screened for PCI using the Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) on admission and at discharge. Participants with MMSE score of 0–24 or a MoCA score of 0–25 were considered having PCI. Upon admission, all patients were assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Bartel Index, and Modified Rankine Scale (mRS). The method of constructing and analyzing logistic regression models was used to determine independent predictors of the preservation of PCI at discharge. The analysis was carried out using the MedCalc v. 19.1.

Results. The baseline NIHSS score ranged from 0 to 39 (median 11, IQR 6–18). The majority (64.2%) of the subjects were hospitalized within the first 30 days from the CS onset. The MMSE score on admission ranged from 0 to 30 (median 20, IQR 2–27), and in 179 (44.9%) of the patients the initial score was 0 to 17 (severe PCI), whereas in 61 (15.3%) of the participants it was 18 to 24 (moderately severe PCI) and only 159 (39.8%) persons scored 25 to 30 (no PCI). The baseline MoCA score ranged from 0 to 30 (median 15, IQR 1–24), and 356 (89.2%) patients were shown to have PCI (score 0 to 25). According to screening with MMSE at discharge, 125 (31.4%) patients had severe PCI, and 67 (16.8%) had moderately severe PCI. The MoCA assessment before discharge indicated PCI in 324 (81.2%) patients. According to both MMSE and MoCA, the rate of PCI on admission was significantly higher than at discharge ($p < 0.001$). Among the 240 patients who had PCI according to MMSE score, 239 (99.6%) had PCI according to the MoCA score. However, among 159 patients who screened negative for PCI with MMSE at admission, 117 (73.6%) screened positive with MoCA. Screening results using both MMSE and MoCA were not significantly associated with affected hemisphere. ICH was associated with lower ($p < 0.0001$) MMSE and MoCA scores compared with IS. Predictors of PCI according to MMSE score at discharge were a longer time interval from CS onset to SC admission, and a lower baseline MMSE score. However, with MoCA, the predictors were AT subtype IS, lesions in the distribution of the right or both middle cerebral arteries, older patient age, and a lower baseline MoCA score.

Conclusions. In patients with MI, a high rate of PCI was documented on admission, but was significantly lower at discharge. In patients with established PCI, according to MMSE score, the use of MoCA for screening seems useless, however, screening with MoCA identified PCI in $3/4$ in patients with a normal MMSE score. The independent predictors of scores on these two scales, indicating PCI, were significantly different, so they should not be considered interchangeable.

Key words: cerebral stroke, stroke subtype, screening, post-stroke cognitive impairment, MMSE, MoCA, predictive models.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Flomin Yu. V., Gur'yanyov V. G., Sokolova L. I. Post-stroke cognitive impairment: results of screening with MMSE and MoCA and predictors of their persistence after treatment at the Stroke Center (in Ukrainian). Ukrainian Neurological Journal. 2021;3–4:31–41. <http://doi.org/10.30978/UNJ2021-3-31>.

Flomin YV, Gurianov VG, Sokolova LI. Post-stroke cognitive impairment: screening with MMSE and MoCA and predictors of their persistence after treatment at the Stroke Center (in Ukrainian). Ukrainian Neurological Journal. 2021;3–4:31-41. <http://doi.org/10.30978/UNJ2021-3-31>.



Г. Г. СИМОНЕНКО

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Досвід спостереження хворих на герпетичний гангліоневрит в умовах неврологічного стаціонару

Мета — оцінити клінічні, лабораторні та функціональні показники пацієнтів з герпетичним гангліоневритом трійчастого нерва в умовах неврологічного відділення.

Матеріали і методи. Ретроспективно проаналізовано історії хвороби 43 пацієнтів (26 (60,5%) жінок і 17 (39,5%) чоловіків) з діагнозом герпетичного гангліоневриту трійчастого нерва, встановленим за клінічною картиною, результатами загального аналізу крові та сечі, біохімічного дослідження крові, електрокардіографії, ультразвукового дослідження магістральних артерій голови, органів черевної порожнини і малого тазу, реоенцефалографії.

Результати. Із 43 госпіталізованих пацієнтів у 31 (72,1%) була уражена лише I гілка (64,5% жінок і 35,5% чоловіків), у 9 (20,9%) — II гілка, у 3 (7,0%) — III гілка трійчастого нерва. Переважали особи віком понад 46 років (86,0%). Правобічне ураження спостерігали у 22 (51,2%) випадках, лівобічне — у 21 (48,8%). Жінки мали переважно правобічне ураження (16 (61,5%)), чоловіки — лівобічне (11 (64,7%)). Основною скаргою, крім висипу, був місцевий лицьовий біль, який переважно мав пекучий характер (24 (55,8%)) з одночасним свербіжем (15 (34,9%)). Виразний біль мав місце у 23 (53,5%) випадках, помірний — у 14 (32,6%), легкий — у 6 (13,9%). Гіперестезія супроводжувала біль у 28 (65,1%) хворих, гіпестезія — у 6 (14,0%). У разі залучення I гілки у 9 (29,0%) пацієнтів спостерігали герпетичний кератоувеїт. У 17 (54,8%) хворих мав місце набряк навколоочної ділянки. У літніх пацієнтів зареєстрували інтелектуально-мнестичне зниження (45,0%), позитивні субкортикальні рефлексії (46,5%), помірні координаторні порушення (34,9%). З даних загальних та функціональних досліджень увагу привернуло збільшення швидкості осідання еритроцитів (39,5%), а також метаболічні зміни міокарда на електрокардіограмі (65,1%). У старшій віковій групі серед супутніх захворювань домінували дисциркуляторна енцефалопатія (45,0%), гіпертонічна хвороба (40,0%), цукровий діабет 2 типу (25,0%), остеохондроз хребта (20,0%).

Висновки. Клінічні спостереження герпетичного ураження підтвердили ураження здебільшого I гілки трійчастого нерва та переважання серед хворих жінок похилого віку з правобічними симптомами. У клінічній картині на тлі типових висипів домінує виразний пекучий місцевий біль, який супроводжується свербіжем та гіперестезією. Незважаючи на інколи відкладену госпіталізацію внаслідок спроб амбулаторного або самостійного лікування, загальний аналіз крові часто виявляє маркери запалення. Комплексність і варіабельність скарг та результатів обстеження можна пояснити переважно похилим віком пацієнтів.

Ключові слова: герпетичний гангліоневрит трійчастого нерва, герпетичний кератоувеїт, прискорення швидкості осідання еритроцитів, метаболічні зміни міокарда.

Герпетична інфекція є однією з актуальних медичних проблем. Зазвичай доросле населення міст у 60—90% випадків інфікуються декількома типами герпесвірусів. Рецидиви виявів інфекції спостерігають у 50% осіб. Поширеність

оперізувального герпесу становить 3—5 випадків на 1000 населення. Близько 75% хворих — це особи віком понад 45 років. Вважають, що кожний другий віком понад 85 років може захворіти на цю інфекцію. Відомо, що серед осіб молодше 50 років частіше хворіють чоловіки, у старших вікових групах — жінки.

Стаття надійшла до редакції 28 вересня 2021 р.

Особливістю вірусів герпесу є їх здатність до пожиттєвого персистування у чутливих гангліях з можливістю реактивації і розвитком гангліоніту у разі погіршення імунного захисту організму. Для проникнення у терміналі чутливих нервів віруси використовують рецептори росту фібробластів (1 та 2 тип) або рецептор ферменту, який руйнує інсулін (3 тип). За ретроградним нейрональним транспортом по безмієлінових волокнах типу С вони потрапляють у тіла нейронів [3, 4, 6].

Нервові вузли є біологічними резервуарами вірусу не випадково, оскільки в них він може уникати цитотоксичної імунної відповіді. Поширення герпесвірусів серед черепних нервів починається з найбільшого ганглія (Гассерова вузла). Розвинена судинна система, численні нервові колатералі зумовлюють можливість поширення вірусів на вестибулярний, спіральний і колінчастий ганглії. Нейрогенне поширення вірусу може спричинити ураження черепних нервів мостомозочкового кута. Показано, що віруси 3 типу при реактивації уражають більшість нейронів ганглія, тоді як герпесвіруси 1 та 2 типу — значно меншу їх кількість. Клінічно це характеризується різною виразністю і поширеністю висипів [1, 3].

До чинників ризику виникнення герпесвірусних інфекцій належать переохолодження, емоційний стрес, надлишкова інсоляція, фізичне перенапруження, десинхроноз, недосипання, перевтома, голодування, зловживання алкоголем, а також приймання препаратів, які пригнічують імунітет.

Ураження герпесвірусами черепних нервів призводить до функціональних, органічних та косметичних виявів. Серед хворих на оперізувальний герпес ураження трійчастого нерва має місце у 16—20 % випадків, частіше — у жінок та у віковій групі 50—70 років [4]. Найчастіше (у 45 % випадків) уражується I гілка трійчастого нерва, можливе ускладнення у вигляді кон'юнктивіту, кератиту, епісклериту, іриту. При ураженні II та III гілок висипи можуть бути не лише на шкірі, а і на слизовій оболонці носа, піднебіння, щік та ясен [2].

Біль при захворюванні зазвичай виникає в зоні іннервації на тлі печіння та свербіжжю до появи висипу і зберігається близько 30 днів до зникнення

шкірних виявів. Місцевий біль може мати колючий, ріжучий, стріляючий характер, бути нападоподібним або постійним. Часто спостерігаються головний біль, лихоманка, нездужання.

Згідно з визначенням Міжнародного форуму з лікування герпесу, постгерпетична невралгія — це біль, який триває понад 4 міс від початку продромального періоду захворювання [7].

Ризик розвитку постгерпетичної невралгії підвищується з віком: від 20 % у 50 років до 29 % — на сьомому і 34 % — на восьмому десятиріччі життя. Поширеність постгерпетичної невралгії становить 2 випадки на 1000 населення, 10 — у віковій групі понад 75 років [5].

Діагноз герпетичного гангліоневриту, зумовленого вірусом оперізувального герпесу, зазвичай встановлюють на підставі клінічних даних, лабораторну діагностику не проводять. За потреби можна застосувати вірусологічні, мікроскопічні, молекулярно-генетичні, імунохімічні та серологічні методи дослідження [5].

Пацієнтам у перші 72 год після помірного та вираженого висипу у разі помірного або сильного болю призначають ациклічні аналоги нуклеозидів (валацикловір, фамцикловір, ацикловір). Як доповнення застосовують інтерферони.

Мета роботи — оцінити клінічні, лабораторні та функціональні показники пацієнтів з герпетичним гангліоневритом трійчастого нерва в умовах неврологічного відділення.

Матеріали і методи

Ретроспективно проаналізовано історії хвороби 43 пацієнтів (26 (60,5 %) жінок і 17 (39,5 %) чоловіків) з діагнозом герпетичного гангліоневриту трійчастого нерва, встановленим за клінічною картиною, результатами загального аналізу крові та сечі, біохімічного дослідження крові, електрокардіографії (ЕКГ), ультразвукового дослідження магістральних артерій голови, органів черевної порожнини і малого таза, реоенцефалографії.

Результати та обговорення

Із 43 госпіталізованих пацієнтів у 31 (72,1 %) була уражена лише I гілка, у 9 (20,9 %) — II гілка, у 3 (7,0 %) — III гілка трійчастого нерва (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Кількість пацієнтів з герпетичним гангліоневритом (n = 43)

| Гілка | Чоловіки (n = 17) | | | | Жінки (n = 26) | | | |
|-----------|-------------------|------------|------------|------------|----------------|------------|------------|------------|
| | 19—59 років | | 60—83 роки | | 19—59 років | | 60—83 роки | |
| | Справа | Зліва | Справа | Зліва | Справа | Зліва | Справа | Зліва |
| I | 3 (27,3 %) | 2 (18,2 %) | 1 (9,0 %) | 5 (45,5 %) | 7 (35,0 %) | 6 (30,0 %) | 5 (25,0 %) | 2 (10,0 %) |
| II та III | 1 (16,7 %) | 4 (66,6 %) | 1 (16,7 %) | 0 | 1 (16,7 %) | 1 (16,7 %) | 3 (49,9 %) | 1 (16,7 %) |
| Разом | 4 (23,5 %) | 6 (35,3 %) | 2 (11,8 %) | 5 (29,4 %) | 8 (30,8 %) | 7 (26,9 %) | 8 (30,8 %) | 3 (11,5 %) |

Переважали особи віком понад 46 років: у вікових групах 46—59 і 60—77 років — по 17 (39,5%) пацієнтів, 3 (7,0%) хворих були віком понад 80 років, 6 (14,0%) — 19—38 років. Таким чином, у групі 19—59 років було 23 (53,5%) пацієнти, у групі 60—83 роки — 20 (46,5%).

Правобічне ураження спостерігали у 22 (51,2%) випадках, лівобічне — у 21 (48,8%). Жінки мали переважно правобічне ураження (16 (61,5%)), чоловіки — лівобічне (11 (64,7%)).

Часто основною причиною загострення було місцеве чи загальне переохолодження пацієнтів. У деяких випадках герпетичним висипам передували отит і вірусний кон'юнктивіт. У декількох осіб похилого віку прооперовано катаракту. Часто початок захворювання супроводжувався підвищенням температури, збільшенням розміру регіонарних лімфатичних вузлів. Основною скаргою, крім висипу, був місцевий лицьовий біль, який переважно мав пекучий характер (24 (55,8%)) з одночасним свербежем (15 (34,9%)). Також повідомляли про ниючий і стріляючий місцевий біль. Інколи хворі відзначали його підсилення вночі. У деяких випадках головний біль мав загальний характер, який підсилювався при рухах головою. Виразний біль мав місце у 23 (53,5%) випадках, помірний — у 14 (32,6%), легкий — у 6 (13,9%) (табл. 2). Пекучий біль з одночасним свербежем домінував у пацієнтів з ураженням II та III гілок. Гіперестезія супроводжувала біль у 28 (65,1%) випадках, гіпестезія — у 6 (14,0%). У діагностиці важливе значення мала пальпація точок виходу гілок трійчастого нерва, які реагували болем на боці ураження.

У разі залучення I гілки у 9 (29,0%) випадках спостерігали герпетичний кератоувеїт, який супроводжувався висипами у ділянці орбіти, почервоінням ока, слезотечею, а також болем при рухах очних яблук, інколи — світлобоязню, пригніченням фотореакцій. У 17 (54,8%) хворих відзначено набряк навколооочної ділянки.

Частина пацієнтів скаржилися на виразну загальну слабкість (7 (16,3%)), деякі були астенизованими і фіксованими на власних відчуттях (8 (18,6%)). У літніх пацієнтів спостерігали інтелектуально-мнестичне зниження (9 (45,0%)). Позитивні субкортикальні рефлекси супроводжували клінічну картину досить часто (20 (46,5%)) навіть в осіб молодшого віку. Також часто у хворих виявляли помірні координаторні порушення, похитування у позі Ромберга (15 (34,9%)), які інколи супроводжувалися нудотою та блюванням.

Серед даних загальних та функціональних досліджень увагу привернуло збільшення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) від 15 до 48 мм рт. ст. у 17 (39,5%) випадках, а також метаболічні зміни міокарда на ЕКГ — у 28 (65,1%). У 10 (23,3%) хворих зареєстровано лейкоцитурію. У старшій віковій групі серед супутніх захворювань домінували дисциркуляторна енцефалопатія (9 (45,0%)), гіпертонічна хвороба (8 (40,0%)), цукровий діабет 2 типу (5 (25,0%)), остеохондроз хребта (4 (20,0%)).

Проведено лікування противірусними препаратами, а також засобами з анальгетичним, протизапальним та десенсибілізуючим ефектом. У комплексному лікуванні використовували також спазмолітики і препарати для лікування супутньої патології, вітамінні, нейропротекторні, ангіопротекторні та ноотропні препарати, зокрема у хворих похилого віку. У деяких випадках застосовано терапію поляризованим когерентним низькоенергетичним світлом за допомогою апарата «Bioptron». Курс стаціонарного лікування в середньому становив 10—11 днів.

Клінічний випадок

Жінка, 46 років, мешканка м. Києва, завідувачка каси філії банку, перебувала на стаціонарному лікуванні 11 днів. Скарги при госпіталізації на болі, висипання та свербіж у ділянці лівої орбіти, почервоіння лівого ока. З анамнезу відомо, що захворювання близько 3 тиж тому (початок пов'язує з переохолодженням), коли виникли почервоіння лівого

Таблиця 2
Виразність больового синдрому

| Стать | Вік, роки | Гілка трійчастого нерва | Виразний біль (n = 23) | Помірний біль (n = 14) | Легкий біль (n = 6) |
|-------------------|----------------|-------------------------|------------------------|------------------------|---------------------|
| Жінки (n = 26) | 19—59 (n = 15) | I (n = 12) | 7 (46,7%) | 3 (20,0%) | 2 (13,3%) |
| | | II, III (n = 3) | 1 (6,7%) | 1 (6,7%) | 1 (6,7%) |
| | 60—83 (n = 11) | I (n = 8) | 5 (45,5%) | 3 (27,3%) | 0 |
| | | II, III (n = 3) | 2 (18,2%) | 1 (9,1%) | 0 |
| Чоловіки (n = 17) | 19—59 (n = 8) | I (n = 5) | 2 (25,0%) | 2 (25,0%) | 1 (12,5%) |
| | | II, III (n = 3) | 1 (12,5%) | 0 | 2 (25,0%) |
| | 60—83 (n = 9) | I (n = 6) | 4 (44,4%) | 2 (22,2%) | 0 |
| | | II, III (n = 3) | 1 (11,1%) | 2 (22,2%) | 0 |

Т а б л и ц я 3
Основні виявлені ознаки і показники

| Показник | Чоловіки (n = 17) | | | | Жінки (n = 26) | | | |
|--|-------------------|------------|-----------------|------------|----------------|------------|-----------------|------------|
| | I гілка | | II та III гілки | | I гілка | | II та III гілки | |
| | 19—59 років | 60—83 роки | 19—59 років | 60—83 роки | 19—59 років | 60—83 роки | 19—59 років | 60—83 роки |
| Пекучий місцевий біль (n = 24) | 3 (12,5%) | 4 (16,7%) | 1 (4,2%) | 1 (4,2%) | 8 (33,3%) | 4 (16,7%) | 2 (8,3%) | 1 (4,2%) |
| Ниючий місцевий біль (n = 8) | 2 (25,0%) | 3 (37,5%) | 0 | 0 | 1 (12,5%) | 1 (12,5%) | 1 (12,5%) | 0 |
| Стріляючий місцевий біль (n = 8) | 0 | 2 (25,0%) | 0 | 0 | 2 (25,0%) | 3 (37,5%) | 0 | 1 (12,5%) |
| Свербіж (n = 15) | 4 (26,7%) | 1 (6,7%) | 2 (13,3%) | 0 | 3 (20,0%) | 1 (6,7%) | 1 (6,7%) | 3 (20,0%) |
| Гіперестезія (n = 28) | 5 (17,9%) | 5 (17,9%) | 2 (7,1%) | 0 | 7 (28,0%) | 4 (14,3%) | 1 (3,6%) | 4 (14,3%) |
| Гіпоестезія (n = 6) | | 2 (33,3%) | | 0 | 1 (16,7%) | 2 (33,3%) | 0 | 1 (16,7%) |
| Набряк повік (n = 17) | 4 (23,5%) | 3 (17,6%) | 1 (5,9%) | 0 | 4 (23,5%) | 5 (29,4%) | 0 | 1 (5,9%) |
| Світлобоязнь (n = 10) | 3 (30,0%) | 1 (10,0%) | 0 | 0 | 4 (40,0%) | 2 (20,0%) | 0 | 0 |
| Герпетичний кератовеїт (n = 9) | 3 (33,3%) | 1 (11,1%) | 0 | 0 | 4 (44,4%) | 1 (11,1%) | 0 | 0 |
| Загальний головний біль (n = 9) | 2 (22,2%) | 0 | 1 (11,1%) | 1 (11,1%) | 2 (22,2%) | 1 (11,1%) | 1 (11,1%) | 1 (11,1%) |
| Астено-невротичний синдром (n = 8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (62,5%) | 2 (25,0%) | 1 (12,5%) | 0 |
| Вестибуло-атактичний синдром (n = 15) | 1 (6,7%) | 4 (26,7%) | 0 | 1 (6,7%) | 1 (6,7%) | 5 (33,3%) | 1 (6,7%) | 2 (13,3%) |
| Інтелектуально-мнестичне зниження (n = 9) | 0 | 5 (55,6%) | 0 | 1 (11,1%) | 0 | 2 (22,2%) | 0 | 1 (11,1%) |
| Субкортикальні рефлекси (n = 20) | 2 (10,0%) | 5 (25,0%) | 1 (5,0%) | 1 (5,0%) | 3 (15,0%) | 5 (25,0%) | 0 | 3 (15,0%) |
| Дифузні метаболічні зміни міокарда на ЕКГ (n = 28) | 3 (10,7%) | 5 (17,9%) | 2 (7,1%) | 1 (3,6%) | 7 (25,0%) | 7 (25,0%) | 1 (3,6%) | 2 (7,1%) |
| Підвищення ШОЕ (n = 17) | 3 (17,6%) | 2 (11,8%) | 1 (5,9%) | 0 | 5 (29,4%) | 4 (23,5%) | 0 | 2 (11,8%) |

ока та висипання у ділянці лівої орбіти. Самостійно без ефекту приймала антигістамінний препарат «Цетрин». Через 2 тиж звернулася до офтальмолога і невропатолога поліклініки. За їх призначенням приймала протівірусні та протизапальні препарати. Через тиждень направлена на стаціонарне лікування в неврологічне відділення районної лікарні.

Анамнез життя: алергію на медичні препарати, гепатит, туберкульоз, венеричні захворювання, цукровий діабет заперечує, 12 років тому перенесла струс головного мозку.

Об'єктивно: загальний стан хворої середнього ступеня тяжкості. Периферичні лімфатичні вузли при пальпації не збільшені, безболісні. Молочні залози без патологічних змін. Серцеві тони — звучні, ритмічні. Артеріальний тиск — 130/80 мм рт.ст., пульс — 72 за 1 хв. У легенях — везикулярне дихання, хрипів немає. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Периферичних набряків немає. Функція тазових органів не порушена.

Неврологічний статус: притомна, контактна, орієнтована у місці та часі. Зіниці D=S, рухи очних яблук у повному обсязі, ністагму немає, конвергенція не ослаблена. Біль при пальпації точки виходу I гілки трійчастого нерва зліва, сліди висипу та зниження чутливості в зоні іннервації I гілки трійчастого нерва зліва. Обличчя симетричне. Язик по середній лінії. Субкортикальні рефлекси не викликаються. Сухожилльні рефлекси D=S з верхніх та нижніх кінцівок без чіткої різниці, сила і тонус м'язів у нормі. У позі Ромберга стійка, координаторні проби виконує задовільно. Менінгеальні знаки, патологічні стопні рефлекси на момент огляду не визначаються. Фізіологічні віправлення в нормі.

Загальний аналіз крові: гемоглобін — 144 г/л, лейкоцити — $4,0 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ — 16 мм/год. Глюкоза в крові — 4,6 ммоль/л.

Загальний аналіз сечі: питома вага — 1014, білок, глюкоза — не визначається, лімфоцити — 1—3 у полі зору, незначна кількість епітелію.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок — 65 г/л, білірубін загальний — 12,8 мкмоль/л, прямий — 12,8 мкмоль/л, сечовина — 4,1 ммоль/л.

ЕКГ: ритм синусовий, регулярний, вісь серця горизонтальна, варіант нормальної ЕКГ. Аналіз крові (сироватка) на вірус *Herpes zoster* IgG та вірус *Varicella zoster* IgM — негативні. Транскраніальна доплерографія магістральних артерій голови: ознаки незначного звуження і асиметрії кровообігу по хребтових артеріях.

Консультація офтальмолога: підтверджений діагноз.

Діагноз: Гострий герпетичний гангліоневрит I гілки трійчастого нерва зліва. Помірно виразний больовий синдром. Дисциркуляторна енцефалопатія 1 ст., астено-невротичний синдром.

Після проведеного лікування виписана з поліпшенням через 11 днів.

Рекомендовано: нагляд невропатолога за місцем проживання, раціональний режим праці, відпочинку та харчування.

У нашому спостереженні випадків герпетичного гангліоневриту трійчастого нерва переважали пацієнти з ураженням I гілки. Очний нерв — найтонший серед гілок і найбільш слабо мієлінізований, що зумовлює його найчастіше ураження при герпетичному гангліоневриті. Гілки V пари черепних нервів мають анастомози між собою: слъзозвий нерв (I гілка) сполучається з виличним нервом (II гілка), що спричиняє поширення болю у ділянках обличчя. Відзначено тісний зв'язок трійчастого нерва з лицьовим, що при герпетичному ураженні виявляється зниженням тригемінофасіального рефлексу з уповільненням відповіді скорочення мімічних м'язів на подразнення.

Серед обстежених хворих переважали жінки з правобічною локалізацією ураження, другої половини життя, що відповідає літературним даним. Гендерні особливості, можливо, пов'язані з особливостями жіночого черепа, який у цілому має менший розмір, менший об'єм придаткових пазух носа і меншу величину очниць, правий підочномковий канал вужчий, ніж лівий. Частіше ураження осіб похилого віку пояснюється розвитком атеросклеротичного процесу.

Виразний місцевий біль домінував у всіх групах пацієнтів. Скарги на пекучий місцевий біль були характернішими для хворих з ураженням I гілки трійчастого нерва. Ниючий і стріляючий характер болю частіше траплявся у пацієнтів похилого віку. Відчуття виразного свербіжу на тлі болю було не рідкісним в осіб молодого віку з ураженням I гілки і хворих похилого віку з ураженням II і III гілки. Гіперестезія у ділянці ураження домінувала над гіпестезією. Місцевий біль при оперізувальному герпесі виникає зазвичай у продромальний період (70—80%) і триває близько 30 днів до

зникнення висипу. У більшості випадків висипанню передують відчуття печіння та свербіжу. Виникнення болю у продромальний період, а також алодинії збільшують ризик виникнення постгерпетичної невралгії.

Діагноз герпетичного кератоувеїту як наслідку ураження I гілки трійчастого нерва частіше встановлювали у пацієнтів молодого віку, тоді як набряк повік — однаково часто у вікових групах. Запалення рогівки у 50 % випадків має герпетичну етіологію. У 25 % пацієнтів воно виникає повторно протягом року. Рогівковий синдром при кератиті характеризується слъзотечею, світлобоязню, спазмом повік, гіперемією ока, болем та відчуттям чужорідного тіла в оці. Часто герпетичний кератит поєднується з гострим кон'юнктивітом і навколоушним лімфаденітом.

Виразну емоційну лабільність продемонстрували молоді жінки. Вестибуло-атактичний синдром, як і ознаки інтелектуально-мнестичного зниження, очікувано були виявлені в осіб похилого віку. Інтелектуально-мнестичне зниження було виразним у чоловіків. Схожі дані отримано і щодо субкортикальних рефлексів, хоча їх виявляли і у пацієнтів молодшого віку.

Майже у половини хворих при госпіталізації зареєстровано підвищення ШОЕ у загальному аналізі крові. За даними літератури, виразні загальноінфекційні ознаки виявляють лише у 20 % пацієнтів, але запальну реакцію крові, за даними нашого дослідження, реєстрували часто, переважно — збільшення ШОЕ. Згідно з даними ЕКГ, дифузні метаболичні зміни міокарда мали місце не лише у пацієнтів похилого віку, а й у відносно молодих осіб. Це може бути наслідком інфекційного процесу, переважно, порушення процесів обміну речовин, гіповітамінозів, мальабсорбції тощо. Рекомендації після виписки зі стаціонару мають обов'язково враховувати ці дані.

Висновки

Проблема герпетичного ураження трійчастого нерва, незважаючи на лікування сучасними проти-герпетичними засобами, залишається актуальною.

Клінічні спостереження підтвердили ураження здебільшого I гілки трійчастого нерва та переважання серед хворих жінок похилого віку з правобічними симптомами.

У клінічній картині на тлі типових висипів домінує виразний пекучий місцевий біль, який супроводжується свербіжем та гіперестезією. Незважаючи на інколи відкладену госпіталізацію внаслідок спроб амбулаторного або самостійного лікування, загальний аналіз крові часто виявляє маркери запалення. Комплексність і варіабельність скарг та результатів обстеження можна пояснити переважно похилим віком пацієнтів.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Никитин К.А., Алексеева Д.А., Паникаровская М.М. Поражение тройничного нерва при герпетической инфекции в оториноларингологии // Вестн. оториноларингологии. — 2016. — 81 (4). — С. 19—21. doi: <https://doi.org/10.17116/otorino201681419-21>.
2. Максимова М.Ю., Синева Н.А., Водопьянов Н.П. Невралгия (невропатия), обусловленная опоясывающим герпесом // Терапевтический архив. — 2014. — 86 (11). — Р. 93—99. PMID: 25715496.
3. Мальцев Д.В. Системы інтрагангліонарного та інтранейронального контролю над латентними α -герпесвірусами у сенсорних гангліях периферичної нервової системи // Український неврологічний журнал. — 2019. — № 2—3. — С. 12—21. doi: <https://doi.org/10.30978/UNJ2019-2-12>.
4. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Синева Н.А. Болезненная невралгия тройничного нерва, обусловленная опоясывающим герпесом // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2017. — 11 (1). — С. 62—67.
5. Сорокин Ю.Н. Герпетические поражения периферической нервной системы. Лекция (первое сообщение). Общее представление и клинические проявления // МНЖ. — № 1 (71). — 2015. — С. 148—154.
6. Филатова Т.Г. Герпесвирусная инфекция: учебное пособие. — Петрозаводск: Ид-во ПетрГУ, 2014. — 51 с.
7. Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. EFNS Guidelines on the pharmacological treatment on neuropathic pain: 2010 revision // Eur. J. Neurol. — 2010. — 17 (9). — P. 1113-e88. PMID: 20402746. doi: [10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x).

Г. Г. СИМОНЕНКО

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Опыт наблюдения больных герпетическим ганглионевритом в условиях неврологического стационара

Цель — оценить клинические, лабораторные и функциональные показатели пациентов с герпетическим ганглионевритом тройничного нерва в условиях неврологического отделения.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы истории болезни 43 пациентов (26 (60,5%) женщин и 17 (39,5%) мужчин) с диагнозом герпетического ганглионеврита тройничного нерва, установленным по клинической картине, результатам общего анализа крови и мочи, биохимического исследования крови, электрокардиографии, ультразвукового исследования магистральных артерий головы, органов брюшной полости и малого таза, реоэнцефалографии.

Результаты. Из 43 госпитализированных пациентов у 31 (72,1%) была поражена только I ветвь (64,5% женщин и 35,5% мужчин), у 9 (20,9%) — II ветвь, у 3 (7,0%) — III ветвь тройничного нерва. Преобладали лица старше 46 лет (86,0%). Правостороннее поражение наблюдали в 22 (51,2%) случаях, левостороннее — в 21 (48,8%). Женщины имели преимущественно правостороннее поражение (16 (61,5%)), мужчины — левостороннее (11 (64,7%)). Основной жалобой, кроме сыпи, была местная лицевая боль, которая преимущественно имела жгучий характер (24 (55,8%)) с одновременным зудом (15 (34,9%)). Выраженная боль имела место в 23 (53,9%) случаях, умеренная — в 14 (32,6%), легкая — в 6 (13,9%). Гиперестезия сопровождала боль у 28 (65,1%) больных, гипестезия — у 6 (14,0%). При вовлечении I ветви у 9 (29,0%) пациентов наблюдали герпетический кератоувеит. У 17 (54,8%) больных имел место отек окологлазного участка. У пожилых пациентов зарегистрировали интеллектуально-мнестическое снижение (45,0%), положительные субкортикальные рефлексы (46,5%), умеренные координаторные нарушения (34,9%). Из данных общих и функциональных исследований внимание привлекло увеличение скорости оседания эритроцитов (39,5%), а также метаболические изменения миокарда на электрокардиограмме (65,1%). В старшей возрастной группе среди сопутствующих заболеваний доминировали дисциркуляторная энцефалопатия (45,0%), гипертоническая болезнь (40,0%), сахарный диабет 2 типа (25,0%), остеохондроз позвоночника (20,0%).

Выводы. Клинические наблюдения герпетического поражения подтвердили поражение в основном I ветви тройничного нерва и преобладание среди больных пожилых женщин с правосторонними симптомами. В клинической картине на фоне типичных высыпаний доминирует выраженная жгучая местная боль, которая сопровождается зудом и гиперестезией. Несмотря на иногда отложенную госпитализацию вследствие попыток амбулаторного или самостоятельного лечения, общий анализ крови часто выявляет маркеры воспаления. Комплексность и вариабельность жалоб и результатов обследования можно объяснить преимущественно преклонным возрастом пациентов.

Ключевые слова: герпетический ганглионеврит тройничного нерва, герпетический кератоувеит, увеличение скорости оседания эритроцитов, метаболические изменения в миокарде.

H. H. SYMONENKO

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Experience of patients with herpetic ganglioneuritis observation in the neurological hospital

Objective — to evaluate the clinical, laboratory and functional parameters of patients with herpetic trigeminal ganglioneuritis in the neurological department.

Methods and subjects. The case anamnesis of 43 patients (26 (60.5%) female and 17 (39.5%) male) with a diagnosis of herpetic trigeminal ganglioneuritis were retrospectively analyzed: clinical presentation, data on general blood and urine tests, biochemical blood tests, electrocardiography, ultrasound examination of the main arteries of the brain, organs of the abdominal cavity and small pelvis, rheoencephalography.

Results. Out of 43 hospitalized patients, 31 (72.1%) had lesion of the first branch (64.5% of women and 35.5% of men), 9 (20.9%) had lesion of the second branch, and 3 (7.0%) — III branch of the trigeminal nerve. Patients older than 46 years predominated (86.0%). In general, right-sided lesion was observed in 22 cases (51.2%), left-sided — in 21 (48.8%) cases. In women, right-sided lesions prevailed (16 patients — 61.5%), while in men — left-sided lesions (11 patients — 64.7%). The main complaint, in addition to rashes, was local pain, which was mainly of a burning character (24 patients — 55.8%) with simultaneous itching (15 patients — 34.9%). Severe pain was observed in 23 (53.5%), moderate in 14 (32.6%) and mild in 6 cases (13.9%). Hyperesthesia accompanied pain in 28 (65.1%) cases, while only 6 (14.0%) patients demonstrated hypoesthesia. In the case of involvement of the I branch, herpetic kerato-uveitis was registered in 9 (29.0%) cases. Edema of the periocular region was observed in 17 patients (54.8%). In the case of elderly patients, intellectual and mind functions decrease (45%), positive subcortical reflexes (46.5%), and moderate coordination disorders (34.9%) were observed. Among the general and functional analyses carried out, attention was drawn to an increase ESR (39.5%), as well as metabolic changes in the myocardium on the ECG (65.1%). In the case of older age group, comorbidities were dominated by bychronic cerebrovascular accident (45%), arterial hypertension (40.0%), type 2 diabetes mellitus (25.0%), and osteochondrosis (20.0%).

Conclusions. In the case of herpetic lesions, clinical observations confirm the predominant lesion of the I branch of the trigeminal nerve, more marked predominance of elderly women with right-sided symptoms in the pathological process was observed. Beside the background of typical rashes, severe baking local pain, accompanied by itching and hyperesthesia, dominates in the clinical picture. Despite sometimes delayed hospitalization due to attempts at outpatient or self-treatment, a general blood analysis often reveals markers of inflammation. The complexity and variability of complaints, as well as examination results, can be mainly explained by the elderly age of patients.

Key words: herpetic trigeminal ganglioneuritis, herpetic kerato-uveitis, accelerated erythrocyte sedimentation rate, metabolic changes in the myocardium.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

// Симоненко Г.Г. Досвід спостереження хворих на герпетичний гангліоневрит в умовах неврологічного стаціонару // Український неврологічний журнал. — 2021. — №3—4. — С.42—48. <http://doi.org/10.30978/UNJ2021-3-42>.

// Symonenko H.H. Experience of patients with herpetic ganglioneuritis observation in the neurological hospital (in Ukrainian). Ukrainian Neurological Journal. 2021;3—4:42-48. <http://doi.org/10.30978/UNJ2021-3-42>.



О. В. ДЕМИДАС

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

Клініко-неврологічні характеристики у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки в стадії загострення та ремісії

Мета — вивчити клініко-неврологічні характеристики при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки (ДПК) у стадії загострення та ремісії, ґрунтуючись на даних комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного і параклінічного дослідження.

Матеріали і методи. Проведено комплексне обстеження 84 пацієнтів з виразковою хворобою ДПК у стадії загострення та повторно під час ремісії захворювання. Вік пацієнтів становив від 25 до 60 років, середній вік — $(39,90 \pm 1,29)$ року. Обстежених розподілили на дві групи за наявністю загострення чи ремісії виразкової хвороби. Комплексне обстеження передбачало опитування з аналізом скарг, клініко-неврологічне обстеження з деталізацією стану вегетативної нервової системи, нейропсихологічне тестування, зокрема визначення рівня конституційної та реактивної тривожності за шкалою Спілберґера—Ханіна, депресії за шкалою Бека, оцінку самопочуття, активності та настрою за допомогою опитувальника САН, когнітивних порушень за допомогою шкали MMSE, швидкості переключення уваги та динаміки працездатності за допомогою таблиць Шульте, використання лабораторних та інструментальних методів.

Результати. Найчастіше обстежувані скаржилися на головний біль (74 (88,0%) у стадії загострення та 37 (44,0%) у стадії ремісії). Другою за частотою була скарга на біль у грудному відділі хребта (відповідно 69 (82,1%) та 35 (41,6%)). Часто фіксували скарги на запаморочення, болі в ділянці серця, відчуття серцебиття, «перебої» в роботі серця, парестезії. В 11 (12,4%) пацієнтів з виразковою хворобою ДПК у стадії загострення мали місце епізоди синкопального стану, тоді як в стадії ремісії вони були відсутні. Скаргами, які свідчили про наявність психоемоційних розладів, були тривожність, зниження пам'яті та уваги і порушення сну. У пацієнтів з виразковою хворобою ДПК виявлено ураження центрального та периферичного відділу нервової системи. Порушення з боку центральної нервової системи виявлялись у вигляді вестибуло-мозочкового синдрому (у 30 (35,7%) пацієнтів у стадії загострення та у 14 (16,6%) у стадії ремісії), екстрапірамідних розладів (відповідно у 10 (11,9%) і 4 (4,76%)) та ознаки пірамідної дисфункції (37 (44,0%) і 15 (17,8%)). При клініко-неврологічному дослідженні периферичної нервової системи у 68 (80,9%) пацієнтів з виразковою хворобою ДПК у стадії загострення та у 31 (36,9%) у стадії ремісії виявлено синдром полінейропатії різного ступеня. Ознаки полінейропатії супроводжувалися скаргами на порушення з боку периферичної нервової системи (відповідно 45 (53,5%) та 15 (17,8%) випадків). У 27,4% пацієнтів з виразковою хворобою ДПК у стадії загострення скарги були відсутні взагалі і лише ретельне неврологічне обстеження дало змогу виявити ознаки полінейропатії. У 56 (66,6%) хворих з виразковою хворобою у стадії загострення та 28 (33,3%) у стадії ремісії виявлено болючість паравертебральних точок у нижньогрудному відділі хребта.

Висновки. Більшість психосоматичних скарг і неврологічних виявів мали місце як в стадії загострення, так і в стадії ремісії захворювання. Всі виявлені клініко-неврологічні особливості статистично значущо частіше траплялися в стадії загострення виразкової хвороби ДПК.

Ключові слова: виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, соматоневрологічні взаємозв'язки, клініко-неврологічні характеристики.

Стаття надійшла до редакції 23 вересня 2021 р.

Соматоневрологічні ураження є однією з актуальних медико-соціальних проблем через їхню поширеність і вплив на якість життя та працездатність пацієнтів [5, 7]. Типовим прикладом психосоматичної патології є виразкова хвороба (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) [7]. У структурі поширеності захворювань органів травлення в Україні на частку ВХ шлунка та ДПК припадає 13,29% [3]. Виразкова хвороба з локалізацією в ДПК трапляється в 4 рази частіше, ніж у шлунку. Нині спостерігається «омолодження» захворювання, найчастіше ВХ вперше діагностують у віці 25—40 років [5]. Рецидиви захворювання протягом 1—5 років спостерігаються у 20—25% хворих. Актуальною проблемою сьогодення залишається значне поширення ВХ ДПК серед осіб соціально активного віку, що супроводжується великими витратами на діагностику та лікування, зниженням якості життя і працездатності хворих [1]. Нерідко ВХ є причиною інвалідності, може давати ускладнення, які у деяких випадках призводять до летального наслідку [9, 11]. Виразкову хворобу ДПК розглядають як поліетіологічне, генетично та патогенетично неоднорідне захворювання [4, 6]. До патогенетично значущих чинників ВХ відносять соматоневрологічні взаємозв'язки. З огляду на зазначене, аналіз результатів дослідження клініко-неврологічних і нейропсихологічних характеристик у пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення та ремісії є актуальним завданням як для вдосконалення діагностики, так і для оптимізації підходів до терапії з урахуванням участі нервової системи в патогенезі патологічного процесу.

Мета роботи — вивчити клініко-неврологічні характеристики при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки в стадії загострення та ремісії, ґрунтуючись на даних комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного і параклінічного дослідження.

Матеріали і методи

Проведено комплексне обстеження 84 пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення та повторно під час ремісії захворювання. Пацієнти проходили

обстеження та лікування у відділенні гастроентерології та центрі шлунково-кишкових кровотеч Київської міської клінічної лікарні № 12, яка є клінічною базою кафедри неврології № 2 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Вік пацієнтів становив від 25 до 60 років, середній вік — $(39,90 \pm 1,29)$ року. Переважали чоловіки (61 (72,6%)).

Пацієнтів розподілили на дві групи за наявністю загострення чи ремісії ВХ. Усім пацієнтам проведено детальне опитування з використанням спеціально розробленого опитувальника, за результатами якого проаналізовано основні неврологічні та психосоматичні скарги. Клініко-неврологічне обстеження передбачало неврологічний огляд з визначенням і зіставленням основних неврологічних синдромів та виявів вегетативної дисфункції. Нейропсихологічне дослідження — оцінку стану когнітивних функцій за допомогою MMSE, швидкості переключення уваги та динаміки працездатності за допомогою таблиць Шульте, депресії за шкалою Бека, самопочуття, активності та настрою за допомогою опитувальника САН, використання опитувальника Вейна для визначення ознак вегетативних змін (для заповнення пацієнтом і лікарем), опитувальника Стілбергера — Ханіна для оцінки реактивної та особистісної тривожності. Лабораторне дослідження — визначення рівня глюкози в крові, холестерину, загального білка, С-реактивного білка, наявності *Helicobacter pylori*. Проведено також інструментальні дослідження — імпедансометрію, електроенцефалографію, рентгенографію і магнітно-резонансну томографію грудного відділу хребта.

Результати та обговорення

Проаналізувавши дані опитування, визначили основні неврологічні та психосоматичні скарги у пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення та ремісії (рис. 1).

Установлено, що всі зазначені скарги, за винятком синкопальних станів, турбували пацієнтів як у стадії загострення, так і в стадії ремісії, частіше — в стадії загострення ВХ ДПК.

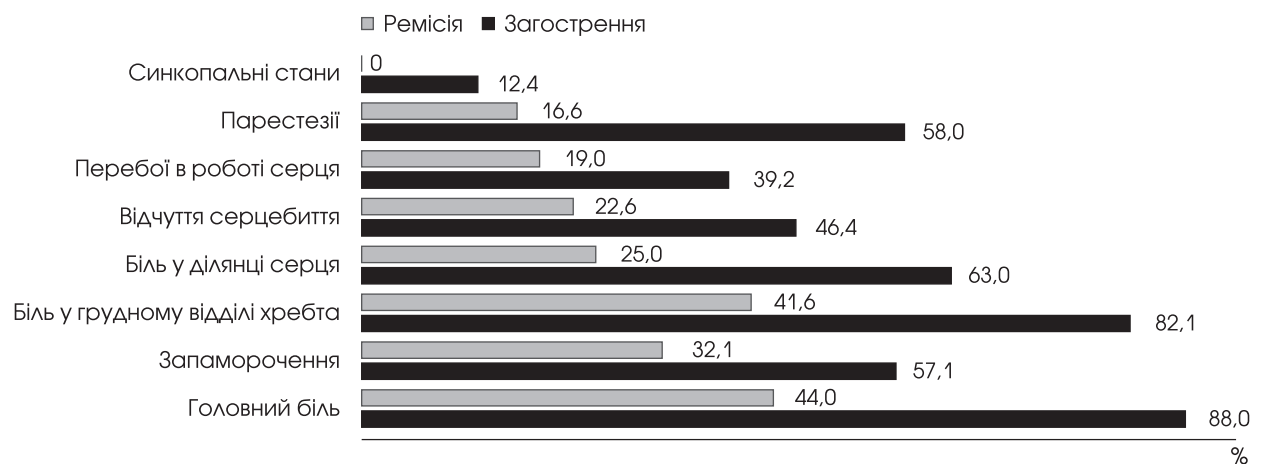


Рис. 1. Основні неврологічні та психосоматичні скарги у пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення та ремісії

Найчастіше обстежувані скаржилися на головний біль (74 (88,0%) у стадії загострення та 37 (44,0%) у стадії ремісії). Другою за частотою була скарга на біль у грудному відділі хребта (відповідно 69 (82,1%) та 35 (41,6%)). Часто фіксували скарги на запаморочення, болі в ділянці серця, відчуття серцебиття, «перебої» в роботі серця, парестезії (див. рис. 1). Привертало увагу те, що суб'єктивні сенсорні феномени, які виявлялися парестезіями і больовими відчуттями різної інтенсивності та характеру, посилювались при загостренні больового синдрому, психоемоційному навантаженні та зміні метеоумов. Також при опитуванні встановлено, що в 11 (12,4%) пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення мали місце епізоди синкопального стану, тоді як у стадії ремісії вони були відсутні.

Скаргами, які свідчили про наявність психоемоційних розладів, були тривожність, зниження пам'яті та уваги і порушення сну (рис. 2).

При детальному обстеженні неврологічного статусу у пацієнтів з ВХ ДПК виявлено ураження центрального та периферичного відділу нервової системи. Порушення з боку центральної нервової системи виявлялись у вигляді вестибуло-мозочкового синдрому (у 30 (35,7%) пацієнтів у стадії загострення та у 14 (16,6%) у стадії ремісії), екстрапірамідних розладів (відповідно у 10 (11,9%) і 4 (4,76%)) та ознаки пірамідної дисфункції (37 (44,0%) і 15 (17,8%)). Серед ознак, які свідчили про вестибуло-мозочкову дисфункцію, в обстежених з ВХ ДПК у різній комбінації та з різною частотою траплялися такі: похитування різного ступеня виразності в позі Ромберга (у 20 (23,8%) пацієнтів у стадії загострення і 10 (11,9%) у стадії ремісії), інтенційний тремор при виконанні пальце-носової та п'яtkово-колінної проб (відповідно у 17 (20,2%) і 9 (10,7%)). Також зафіксовано ністагм у 10 (11,9%) хворих у стадії загострення та у 8 (9,5%) у стадії ремісії. Пірамідна недостатність у пацієнтів виявлялася у вигляді таких клінічних ознак: підвищення або зниження сухожильних рефлексів у 11 (13,0%) пацієнтів у стадії загострення та у 6 (7,14%) у стадії ремісії, зниження або відсутності черевних рефлексів (відповідно у 41 (48,8%) та

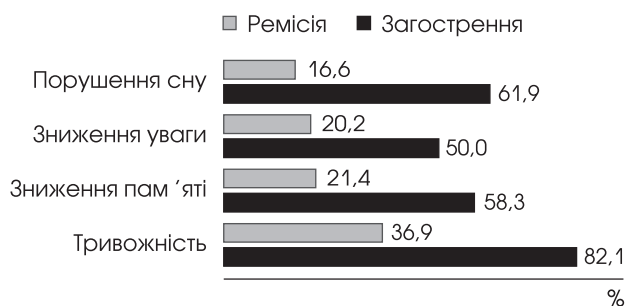


Рис. 2. Скарги, які відображали наявність психоемоційних розладів у пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення та ремісії

24 (28,5%), наявності патологічних стопних рефлексів (у 17 (20,2%) і 4 (4,7%)). На підставі аналізу скарг та неврологічного статусу у хворих з ВХ ДПК зареєстровано такі неврологічні синдроми: астеновегетативний (у 79 (94%) хворих у стадії загострення та у 49 (58,3%) у стадії ремісії), астено-депресивний (відповідно у 37 (44,0%) і 21 (25,0%)) та когнітивних порушень (у 47 (55,9%) і 32 (38%)).

При клініко-неврологічному дослідженні периферичної нервової системи у 68 (80,9%) пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення та у 31 (36,9%) у стадії ремісії виявлено синдром полінейропатії різного ступеня. Ознаки полінейропатії супроводжувалися скаргами на порушення з боку периферичної нервової системи (відповідно 45 (53,5%) та 15 (17,8%) випадків). У 27,4% пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення скарги були відсутні взагалі, і лише ретельне неврологічне обстеження дало змогу виявити ознаки полінейропатії. Синдром полінейропатії верифікували за порушенням больової чутливості в дистальних відділах кінцівок у вигляді гіперестезії або гіпестезії за периферичним типом, вегетосенсорними порушеннями (змінюючи температури шкіри в дистальних відділах кінцівок, порушенням потовиділення, трофіки шкіри та її придатків), зниженням м'язово-суглобового та вібраційного відчуття. У 56 (66,6%) пацієнтів у стадії загострення та у 27 (32,1%) у стадії ремісії полінейропатія

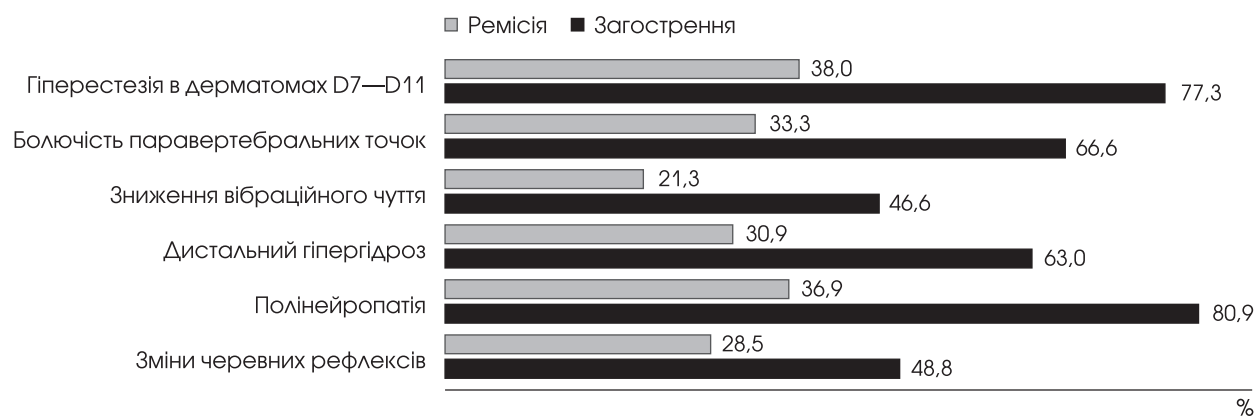


Рис. 3. Характеристики неврологічного статусу у пацієнтів з ВХ ДПК у стадіях загострення та ремісії

виявлялася об'єктивно порушенням поверхневої чутливості у вигляді гіперестезії (у 31 (36,9%) у стадії загострення та 10 (11,9%) у стадії ремісії), гіпестезії (відповідно у 21 (25,0%) і 8 (9,5%)), порушенням м'язово-суглобового відчуття (у 11 (13%) та 4 (4,7%)) і зниженням вібраційного відчуття (у 41 (48,8%) та 18 (21,4%)). Усі симптоми були дещо виразнішими у верхніх кінцівках. Рухового дефіциту в жодного з досліджуваних не виявлено. Зареєстровано випадки дистального гіпергідрозу (рис. 3). Для більшості пацієнтів з ВХ ДПК як у стадії загострення, так і в стадії ремісії характерною була наявність гіперестезії в дерматомах D7 — D11, що може свідчити про різке підвищення рефлекторної збудливості вегетативного (насамперед симпатичного) сегментарного апарату. У 56 (66,6%) хворих з ВХ у стадії загострення та 28 (33,3%) у стадії ремісії виявлено болючість паравертебральних точок у нижньогрудному відділі хребта (див. рис. 3). Потребує додаткового дослідження той факт, що

Конфлікту інтересів немає.

болючість паравертебральних точок у нижньогрудному відділі хребта та зниження або відсутність чревних рефлексів не були поодинокими випадками у пацієнтів з ВХ ДПК у стадії ремісії.

Висновки

Аналіз даних опитування та характеристик неврологічного статусу у пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення та ремісії показав, що більшість психосоматичних скарг і неврологічних виявів мали місце як у стадії загострення, так і в стадії ремісії захворювання. Всі виявлені клініко-неврологічні особливості статистично значущо частіше траплялися в стадії загострення ВХ ДПК.

Досліджені нами клінічні характеристики можуть бути використані для уточнення патогенетичного значення соматоневрологічних взаємозв'язків при ВХ ДПК та для вдосконалення діагностичних підходів у пацієнтів з ВХ ДПК з урахуванням участі нервової системи в патогенезі патологічного процесу.

Література

1. Бабак О. Я. Психосоматические нарушения при язвенной болезни и способ их коррекции // Сучасна гастроентерол. — 2003. — № 1. — С. 6—8.
2. Вейн А. М. Неврозы в практике невролога // Междунар. мед. журн. — 2000. — № 4. — С. 31—35.
3. Ивашкина В. Т., Лапиной Т. Л. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Краткое издание. — М : Гэотар-Медиа. — 2015. — 480 с.
4. Передерий В. Г. Стресс и его последствия // Новости медицины и фармации. — 2003. — № 10 (138). — С. 11—12.
5. Нервові хвороби / За ред. С. М. Вінчука, Є. Г. Дубенка. — К: Здоров'я, 2001. — 696 с.
6. Степанов Ю. М. Психосоматичні стани у хворих гастроентерологічного профілю та їх медикаментозна корекція: Методичні рекомендації. — 2003. — 28 с.
7. Ткаченко О. В., Варенюк В. В. Окремі клінічні особливості соматоневрологічних взаємовідносин при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення та в стадії ремісії // Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. — 2011. — Вип. 20. — С. 376—380.
8. Axon A. Helicobacter pylori and public health // Helicobacter. — 2014. — Vol. 19, suppl. 1. — P. 68—73.
9. Di Mario F. Gastric acid secretion: changes during a century // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 28. — P. 953—965. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.10.006>.
10. Lanas A. Peptic ulcer disease // Lancet. — 2017. — Vol. 390. — P. 613—624. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32404-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32404-7).
11. Kim B. W. Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease: present and future perspective // Korean J. Gastroenterol. — 2016. — Vol. 67, N 6. — P. 318—320.
12. Rosenstock S. Risk factors for peptic ulcer disease: a population based prospective cohort study comprising 2416 Danish adults // Gut. — 2003. — Vol. 52, N 2. — P. 186—193.
13. Walker A. E. Many chronic diseases and quality of life: Models that come from a large national sample // Canberra: Australian National University, 2007. — 31 p. doi: 10.1177/1742395307081504.

Е. В. ДЕМИДАС

Национальный университет охраны здоровья Украины имени П. Л. Шупика, Киев

Клинико-неврологические характеристики у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в стадии обострения и ремиссии

Цель — изучить клинико-неврологические характеристики при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ДПК) в стадии обострения и ремиссии, основываясь на данных комплексного клинико-неврологического, нейропсихологического и параклинического исследования.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 84 пациентов с язвенной болезнью ДПК в стадии обострения и повторно во время ремиссии заболевания. Возраст пациентов составлял от 25 до 60 лет, средний возраст — (39,90 ± 1,29) года. Обследованных разделили на две группы по наличию обострения или ремиссии язвенной болезни. Комплексное обследование предусматривало опрос с анализом жалоб, клинико-неврологическое обследование с детализацией состояния вегетативной нервной системы, нейропсихологическое тестирование, в частности определение уровня конституционной и реактивной тревожности по шкале Спилбергер-Ханина, депрессии по шкале Бека, оценку самочувствия, активности и настроения с помощью опросника САН, когнитивных нарушений с помощью шкалы MMSE, скорости переключения внимания и динамики работоспособности с помощью таблиц Шульте, использование лабораторных и инструментальных методов.

Результати. Чаще всего обследуемые жаловались на головную боль (74 (88,0%) в стадии обострения и 37 (44,0%) в стадии ремиссии). Второй по частоте была жалоба на боль в грудном отделе позвоночника (соответственно 69 (82,1%) и 35 (41,6%)). Часто фиксировали жалобы на головокружение, боли в области сердца, сердцебиение, «перебои» в работе сердца, парестезии. У 11 (12,4%) пациентов с язвенной болезнью ДПК в стадии обострения имели место эпизоды синкопального состояния, тогда как в стадии ремиссии они отсутствовали. Жалобами, которые свидетельствовали о наличии психоэмоциональных расстройств, были тревожность, снижение памяти и внимания и нарушения сна. У пациентов с язвенной болезнью ДПК выявлено поражение центрального и периферического отдела нервной системы. Нарушения со стороны центральной нервной системы выявлялись в виде вестибуло-мозжечкового синдрома (у 30 (35,7%) пациентов в стадии обострения и у 14 (16,6%) в стадии ремиссии), экстрапирамидных расстройств (соответственно у 10 (11,9%) и 4 (4,76%)) и признака пирамидной дисфункции (37 (44,0%) и 15 (17,8%)). При клиничко-неврологическом исследовании периферической нервной системы у 68 (80,9%) пациентов с язвенной болезнью ДПК в стадии обострения и у 31 (36,9%) в стадии ремиссии выявлен синдром полинейропатии разной степени. Признаки полинейропатии сопровождалась жалобами на нарушения со стороны периферической нервной системы (соответственно 45 (53,5%) и 15 (17,8%) случаев). У 27,4% пациентов с язвенной болезнью ДПК в стадии обострения жалобы отсутствовали вообще, и только тщательное неврологическое обследование позволило выявить признаки полинейропатии. У 56 (66,6%) больных с язвенной болезнью в стадии обострения и 28 (33,3%) в стадии ремиссии выявлена болезненность паравертебральных точек в нижнегрудном отделе позвоночника.

Выводы. Большинство психосоматических жалоб и неврологических проявлений имели место как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии заболевания. Все выявленные клиничко-неврологические особенности статистически чаще встречались в стадии обострения язвенной болезни ДПК.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, соматоневрологические взаимосвязи, клиничко-неврологические характеристики.

O. V. DEMYDAS

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Clinical neurological manifestations in patients suffering from peptic ulcer disease in the acute phase and in remission

Objective — to analyze clinical neurological manifestations in patients suffering from peptic ulcer disease in the acute phase and in remission, based on the findings of a comprehensive clinical neurological, neuropsychological and paraclinical study.

Methods and subjects. 84 patients suffering from PUD were comprehensively examined while in the acute phase of the disease and then all 84 were reexamined while in remission. The age range of the patients was from 25 to 60 years. The average age of the patient was 39.90 ± 1.29 years. The examined individuals were distributed into two groups based on whether they presented symptoms of an acute phase or remission of the peptic ulcer disease. The comprehensive examination included: interview and complaint analysis, neurological examination focused on the state of the autonomic nervous system, study of the neuropsychological differences (the trait and state anxiety levels monitoring based on the Spielberg-Khanin scale, depressive state evaluation using Beck Depression Inventory, self-perceived health assessment, mood and activity monitoring using the SAN questionnaire, cognitive impairment evaluation using the MMSE scale, assessment of the refocusing speeds and performance distribution using Schulte tables), as well as lab tests and procedures.

Results. Most often, subjects complained of headache (74 (88.0%) in the acute stage and 37 (44.0%) in remission). The second most common was a complaint of pain in the thoracic spine (69 (82.1%) and 35 (41.6%), respectively). Complaints of dizziness, pain in the heart, palpitations, «interruptions» in the heart, paresthesia were often recorded. In 11 (12.4%) patients with duodenal ulcer in the acute stage experienced episodes of syncopal state, while in the remission stage they were absent. Complaints that indicated the presence of psychoemotional disorders were anxiety, decreased memory and attention, and sleep disturbances. In patients with duodenal ulcer disease we revealed lesions of the central and peripheral nervous system. Central nervous system disorders were manifested in the form of vestibulo-cerebellar syndrome (in 30 (35.7%) patients in the acute stage and in 14 (16.6%) in the remission stage), extrapyramidal disorders (respectively in 10 (11.9%) and 4 (4.76%)) and signs of pyramidal dysfunction (37 (44.0%) and 15 (17.8%)). Clinical and neurological examination of the peripheral nervous system in 68 (80.9%) patients with peptic ulcer in the acute stage and in 31 (36.9%) in the remission stage revealed polyneuropathy syndrome of varying degrees. Signs of polyneuropathy were accompanied by complaints of disorders of the peripheral nervous system (45 (53.5%) and 15 (17.8%) cases, respectively). In 27.4% of patients with peptic ulcer disease in the acute stage of the complaint were absent at all, and only a thorough neurological examination revealed signs of polyneuropathy. In 56 (66.6%) patients with peptic ulcer disease in the acute stage and 28 (33.3%) in the remission stage, the morbidity of paravertebral points in the lower thoracic spine was revealed.

Conclusions. Having analyzed the data obtained through the interviews, as well as the neurological characteristics of patients with peptic ulcer disease of the duodenum in the acute phase and in remission it was concluded that most of the somatic complaints and neurological manifestations were common in both the acute phase and the remission of the disease. However, all of the identified neurological differences were significantly more common in the acute phase of the disease.

Key words: peptic ulcer disease of the duodenum, somatic neurological interrelations, clinical neurological manifestations.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Демидас О.В. Клінічно-неврологічні характеристики у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки в стадії загострення та ремісії // Український неврологічний журнал. — 2021. — № 3—4. — С. 49—53. <http://doi.org/10.30978/UNJ2021-3-49>.

Demydas O.V. Clinical neurological manifestations in patients suffering from peptic ulcer disease in the acute phase and in remission (in Ukrainian). Ukrainian Neurological Journal. 2021;3—4:49-53. <http://doi.org/10.30978/UNJ2021-3-49>.



П. Ю. ДЯЧЕНКО, І. І. ЛЕТА, Г. С. МОСКОВКО

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Взаємозв'язок між параметрами ходьби, когнітивними порушеннями та атрофією головного мозку у пацієнтів із хворобою Паркінсона та «населення, яке нормально старіє»

Мета — за результатами дослідження взаємозв'язку між когнітивними порушеннями, параметрами ходьби і атрофією мозкових структур у пацієнтів із хворобою Паркінсона та «населення, яке нормально старіє» визначити найбільш значущі маркери ходьби, які вказують на зниження когнітивної функції.

Матеріали і методи. Обстежено 66 осіб, з них 30 пацієнтів із хворобою Паркінсона (середній вік — $(54,9 \pm 5,9)$ року, 50% чоловіків) та 33 особи без неврологічної патології із загальної популяції (середній вік — $(52,7 \pm 7,6)$ року, 66% чоловіків). Усім пацієнтам проведено неврологічне обстеження, оцінку часово-просторових параметрів ходьби за допомогою системи GaitRite, атрофії структур мозку за комплексною візуальною шкалою оцінювання на магнітно-резонансних томограмах, когнітивного статусу за допомогою Монреальської когнітивної шкали.

Результати. Когнітивна успішність була статистично значущо нижчою у пацієнтів з хворобою Паркінсона. Профіль ходьби пацієнтів з хворобою Паркінсона статистично значущо відрізнявся від такого в осіб з «нормальним старінням»: менша швидкість ходьби, менша довжина кроку та циклу кроку обох кінцівок. Параметри ходьби, які демонстрували сильний кореляційний зв'язок з когнітивними тестами, відрізнялись у групах, проте спільними серед них були швидкість, довжина кроку, довжина циклу кроку. Спільні параметри ходьби мали сильний прямо пропорційний зв'язок з атрофією головного мозку у пацієнтів з хворобою Паркінсона, але лише швидкість корелювала з атрофією в групі «нормального старіння». Згідно з результатами множинного регресійного аналізу атрофія головного мозку була чинником, який найбільше впливав на зниження когнітивної функції в обох групах.

Висновки. Профіль ходьби пацієнтів з хворобою Паркінсона характеризувався меншою швидкістю ходьби, меншою довжиною кроку та довжиною циклу кроку обох кінцівок і статистично значущо відрізнявся від такого у групі «нормального старіння». Ці зміни є закономірним наслідком впливу хвороби на рухову сферу. Швидкість ходьби в обох групах мала сильний кореляційний зв'язок не лише з когнітивними здібностями, а і з атрофією головного мозку. Це підтверджує гіпотезу про можливість використання швидкості ходьби як універсального чутливого маркера для зрізової та лонгітуальної опосередкованої оцінки когнітивної функції, зокрема в клінічній практиці.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, синдром моторно-когнітивного ризику, розлади ходи, когнітивні порушення, швидкість ходьби.

Хвороба Паркінсона (ХП) — це хронічне нейродегенеративне захворювання, що прогресує. Понад 4 млн осіб віком понад 50 років страждають на ХП [8] і, за прогнозами, цей показник значно зросте протягом наступних 25 років [20].

Типові патологічні вияви ХП (брадикінезія, ригідність, зменшена амплітуда і автоматичність рухів) впливають на патерн ходьби пацієнтів: зменшуються швидкість ходьби та довжина кроку, збільшується осьова ригідність, порушується ритмічність [6]. Проблеми з ходьбою погіршуються в міру прогресування захворювання, що значною мірою

Стаття надійшла до редакції 30 серпня 2021 р.

впливає на самостійність у побуті та якість життя. Хоча дофамінергічні препарати поліпшують певні аспекти ходьби (швидкість і тривалість кроку), їх вплив на явище завмирання ходьби (раптова нездатність продовжувати ходьбу, незважаючи на намір підтримувати рух) варіює [12]. Крім того, дофамінергічне лікування може посилити нестабільність моторної реакції (феномен «wearing off») та дискінезію [11]. Таким чином, оптимальна оцінка ходьби і терапевтичний вплив на її зміну у пацієнтів із ХП потребує розуміння механізмів та чинників, які спричиняють виникнення та посилення цих проблем.

Когнітивні порушення при ХП характеризуються широким спектром — від помірного когнітивного порушення (ХП-ПКП) і до синдрому деменції. Загалом поширеність ХП-ПКП висока — від 24 до 31%. У 78—100% осіб з ХП-ПКП найімовірніше розвивається деменція протягом наступних 5—8 років [18]. Таким чином, ХП-ПКП створює значний ризик для ХП з деменцією. Виявлення ПКП є клінічно значущим через високий ризик розвитку деменції, що негативно впливає на повсякденну діяльність пацієнта і збільшує навантаження на опікуна [2].

В осіб з «нормальним старінням» когнітивні здібності оцінюють як ПКП. При ПКП розумові здібності відрізняються від норми, мають місце вікові зміни. Симптоми ПКП часто невиразні: погіршення або втрата пам'яті, порушення мови (наприклад, труднощі із добором слів), дефіцит уваги (наприклад, труднощі із зосередженням, тривала розмова), погіршення візуально-просторових навичок (наприклад, дезорієнтація у звичному оточенні), тобто визначальним елементом ПКП є повільно прогресуючий когнітивний дефіцит в одній або декількох сферах, до якого згодом приєднуюватимуться та посилюватимуться порушення в інших сферах, доки соціальна активність чи професійна діяльність ускладниться через початок деменції [17].

Поєднання ПКП і повільної швидкості ходьби у «населення, яке нормально старіє» за відсутності деменції та порушення мобільності визначають як синдром моторно-когнітивного ризику (СМКР). Особи із СМКР мають високий ризик прогресування до деменції (як до хвороби Альцгеймера, так і до деменції іншої етіології), але патогенез цього явища досі не з'ясовано [8, 20].

Синдром моторно-когнітивного ризику пов'язаний із підвищеним ризиком втрати здатності до самообслуговування у літніх осіб, враховуючи, що зв'язок між виникненням деменції та СМКР сильніший, ніж зв'язок між появою деменції та окремими його компонентами (повільна швидкість ходьби або когнітивне зниження). З огляду на важливість СМКР і те, що його виявлення не потребує великих нейропсихологічних досліджень або дорогих біомаркерів, своєчасна діагностика СМКР набуватиме дедалі більшого значення в рутинній клінічній практиці [7].

Мета роботи — за результатами дослідження взаємозв'язку між когнітивними порушеннями, параметрами ходьби і атрофією мозкових структур у пацієнтів із хворобою Паркінсона та «населення, яке нормально старіє» визначити найбільш значущі маркери ходьби, які вказують на зниження когнітивної функції.

Матеріали і методи

Обстежено 66 осіб, з них 30 пацієнтів із хворобою Паркінсона (середній вік — $(54,9 \pm 5,9)$ року, 50% чоловіків), які перебували на стаціонарному лікуванні у неврологічному відділенні Вінницької обласної клінічної психоневрологічної лікарні імені акад. О. І. Ющенка, та 33 особи без неврологічної патології із загальної популяції (середній вік — $(52,7 \pm 7,6)$ року, 66% чоловіків). Усі пацієнти були правшами і не мали травм опорно-рухового апарату в анамнезі. Хворі на ХП не приймали препарати леводопи за 6 год до обстеження або ніколи не отримували препаратів леводопи.

Усім пацієнтам проведено оцінку часових і просторових параметрів ходьби за допомогою системи GaitRite («CIR Systems», США), яка являє собою електронну доріжку завдовжки 4,26 м та завширшки 1,5 м, оснащену сенсорами, що реагують на тиск стопи. Система графічно реєструє цикл кроку (рис. 1), автоматично вираховує його часові та просторові параметри в абсолютних та відносних величинах для кожної ноги.

Проаналізовано показники, що характеризують ходьбу.

Часові:

1. Швидкість (velocity).
2. Час кроку (step time), який минув від першого контакту з доріжкою однієї ноги до першого контакту протилежної ноги.
3. Кількість кроків на хвилину (cadence).
4. Час циклу кроку (cycle time).
5. Час маху (swing time), який минув від останнього контакту з доріжкою поточного кроку до першого контакту наступного кроку тієї самої ноги.
6. Час стояння (stance time), тобто двох послідовних контактів з поверхнею однієї ноги.
7. Час опори на одну ногу (single support time), що минув від останнього контакту з поверхнею поточного кроку до першого контакту наступного кроку однієї ноги.
8. Час опори на обидві ноги (double support time), коли обидві стопи розташовані на доріжці.

Просторові:

1. Довжина кроку (step length): відстань між відбитками стоп — від центра п'ятки однієї ноги до центра п'ятки іншої (рис. 2).
2. Довжина циклу кроку (stride length): відстань між п'ятками двох послідовних відбитків стоп по лінії прогресії кроку (рис. 3).
3. Ширина опори (base support): сума відстаней від центра п'ятки лівої та від центра п'ятки правої ноги до лінії прогресії кроку [9].

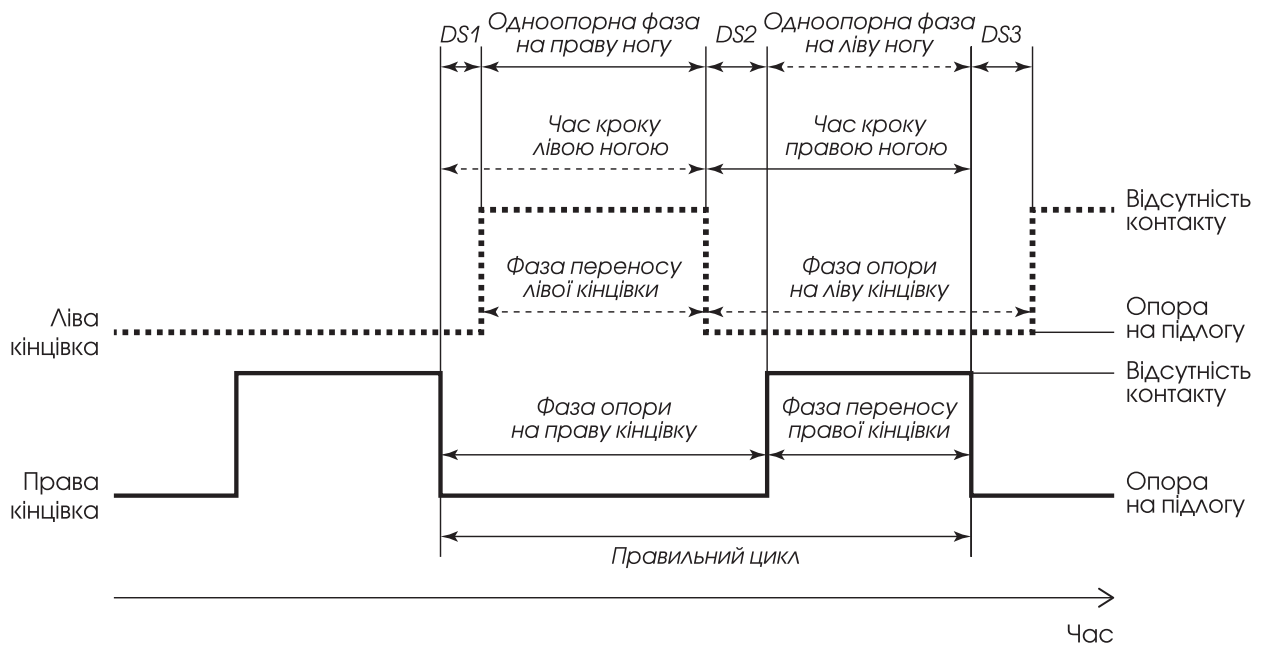


Рис. 1. Цикл кроку

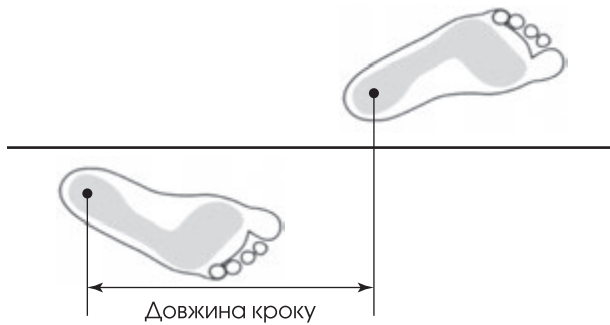


Рис. 2. Вимірювання довжини кроку



Рис. 3. Вимірювання довжини циклу кроку

Оцінку атрофії структур головного мозку проводили за комплексною візуальною шкалою оцінювання магнітно-резонансних томограм (CVRS), яка враховує атрофію гіпокампів і кори, збільшення шлуночків (підкіркова атрофія) та хворобу дрібних судин [16]. Магнітно-резонансну томографію проведено за допомогою апарата Achieva 1.5T (Philips, Нідерланди).

Когнітивні здібності оцінювали за допомогою Монреальської когнітивної шкали (MoCA), яка є ефективним інструментом для виявлення порушення розумових здібностей. У деяких дослідженнях показано, що MoCA є інформативнішою, ніж MMSE, завдяки вищій чутливості та специфічності щодо виявлення ХП-ПКП [3].

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою програми Statistica.

Результати та обговорення

Середній результат за MoCA у загальній вибірці становив $20,69 \pm 4,57$, у групі пацієнтів із ХП — $19,16 \pm 4,68$, що було статистично значуще ($p < 0,05$) нижче, ніж в осіб без неврологічної патології — $22,09 \pm 4,06$. Розрахунки проводили з урахуванням неоднорідності вибірки та розподілу показників, який не відповідав нормальному. Схожі тенденції виявлено в багатьох дослідженнях впливу ХП на когнітивні здібності як немоторні вияви, що найбільш інвалідизують, і в міру прогресування захворювання погіршуються до рівня деменції [19]. Очікувано виявлено сильний обернено пропорційний зв'язок між показниками когнітивної функції і атрофією мозкових структур ($p < 0,05$): у загальній групі ($r = -0,85$), підгрупах пацієнтів з ХП ($r = -0,84$) і «нормального старіння» ($r = -0,8$). У досліджуваній групі та підгрупах зв'язок між віком пацієнтів та показниками когнітивної функції був середньої сили обернено пропорційним ($r = -0,51$ — у загальній вибірці, $r = -0,5$ — у підгрупі осіб з ХП, $r = -0,47$ — у підгрупі «нормального старіння», $p < 0,05$), що пояснюється віковим зниженням когнітивної продуктивності при виконанні тих завдань, де важливими є швидкість обробки інформації для прийняття рішення, робоча пам'ять і виконавча когнітивна функція. Проте накопичені знання та емпірично здобуті навички добре зберігаються в похилому віці [15]. Спад когнітивної функції при ХП доцільніше пов'язати зі стажем захворювання, ніж з віком пацієнта [18]. При дослідженні кореляційного зв'язку між віком і виразністю атрофічних змін виявлено прямо пропорційний

зв'язок середньої сили в загальній групі ($r = +0,49$) та підгрупі «нормального старіння» ($r = +0,5$), тоді як у підгрупі пацієнтів з ХП зв'язок був слабким ($r = +0,41$), що, ймовірно, пов'язано з впливом нейродегенеративного процесу на молодших пацієнтів, що пришвидшує і посилює швидкість вікових атрофічних процесів мозку ($p < 0,05$) [5, 10, 21].

У більшості досліджень ходьби у пацієнтів з ХП вивчають переважно часово-просторові параметри. У цих пацієнтів суттєво зменшується швидкість ходьби, кількість кроків на хвилину — в межах норми, а довжина циклу кроку набагато коротша за нормальну. Відсоток контакту обох ніг з поверхнею значно збільшується. Як наслідок, не лише сповільнюється ходьба та коротшими є кроки, а і зменшується кліренс ходьби, що збільшує ризик спотикання та, відповідно, падінь [13]. На підставі середніх значень показників часово-просторових параметрів ходьби (U-критерій Манна — Уїтні) дійшли висновку, що профіль ходьби пацієнтів з ХП в нашому дослідженні в цілому збігався із зазначеним вище та статистично значущо відрізнявся від профілю ходьби осіб з підгрупи «нормального старіння» ($p < 0,05$, $Z < -1,96$) за такими ознаками: швидкість ходьби ($(0,82 \pm 0,02)$ м/с у пацієнтів з ХП, $(0,95 \pm 0,02)$ м/с у підгрупі «нормального старіння»), довжина кроку обох кінцівок (для правої ноги — відповідно $(0,49 \pm 0,01)$ та $(0,57 \pm 0,09)$ м, для лівої ноги — $(0,49 \pm 0,10)$ і $(0,57 \pm 0,10)$ м), довжина циклу кроку обох кінцівок (для правої ноги — $(0,98 \pm 0,20)$ та $(1,14 \pm 0,20)$ м, для лівої ноги — $(0,99 \pm 0,20)$ і $(1,14 \pm 0,20)$ м).

Установлено, що окремі параметри ходьби мали сильний прямо пропорційний або обернено пропорційний зв'язок з результатами когнітивних тестів у загальній вибірці: швидкість ($r = +0,8$), довжина кроку правої ноги ($r = +0,77$), довжина кроку лівої ноги ($r = +0,79$), довжина циклу кроку правої ноги ($r = +0,8$), довжина циклу кроку лівої ноги ($r = +0,79$), час опори на праву ногу ($r = -0,78$), час опори на ліву ногу ($r = -0,75$, $p < 0,05$); у підгрупі пацієнтів з ХП: швидкість ($r = +0,79$), довжина кроку правої ноги ($r = +0,79$), довжина кроку лівої ноги ($r = +0,82$), довжина циклу кроку правої ноги ($r = +0,81$), довжина циклу кроку лівої ноги ($r = +0,81$), час одночасної опори обома ногами при кроці з правої ноги ($r = -0,71$), час одночасної опори обома ногами при кроці з лівої ноги ($r = -0,68$, $p < 0,05$); у підгрупі «нормального старіння»: швидкість ($r = +0,77$), кількість кроків на хвилину ($r = +0,72$), час кроку правої ноги ($r = -0,73$), час кроку лівої ноги ($r = -0,71$), довжина кроку правої ноги ($r = +0,70$), довжина кроку лівої ноги ($r = +0,69$), час циклу кроку правої ноги ($r = -0,7$), час циклу кроку лівої ноги ($r = -0,74$), довжина циклу кроку правої ноги ($r = +0,72$), довжина циклу кроку лівої ноги ($r = +0,70$, $p < 0,05$).

Отримані результати свідчать про загальну тенденцію щодо прямо пропорційного зв'язку між швидкістю ходьби та когнітивною функцією.

Профіль кореляційних параметрів виявився ідентичним у загальній групі та підгрупі пацієнтів з ХП. У підгрупі «нормального старіння» часові показники ходьби відігравали більшу роль, ніж у загальній підгрупі та підгрупі пацієнтів з ХП. Ці дані підтверджують загальноприйняту концепцію щодо визнання швидкості ходьби чутливим маркером і статистично значущим предиктором когнітивного зниження у пацієнтів з ХП, хворобою Альцгеймера та іншими деменціями, а також при «нормальному старінні», хоча відзначено можливість виділення точніших маркерів, оскільки швидкість ходьби є загальним результируючим «продуктом» усіх інших часово-просторових параметрів циклу ходьби. В багатьох дослідженнях виявлено роль таких додаткових маркерів когнітивного зниження, як варіабельність і ритмічність ходьби [14].

Сильний кореляційний зв'язок між параметрами ходьби та успішністю виконання когнітивних тестів

($r > 10,71$, $p < 0,05$; П/Л — права/ліва нога;

(+) — прямо пропорційний зв'язок, (–) — обернено

Загальна вибірка

1. Швидкість (–)
2. Довжина кроку П/Л (–)
3. Довжина циклу кроку П/Л (–)
4. Час одночасної опори обома ногами П/Л (+)

Підгрупа пацієнтів з ХП

1. Швидкість (–)
2. Довжина кроку П/Л (–)
3. Довжина циклу кроку П/Л (–)
4. Час одночасної опори обома ногами П/Л (+)

Підгрупа «нормального старіння»

1. Швидкість (–)
2. Довжина кроку П/Л (–)
3. Довжина циклу кроку П/Л (–)
4. Кількість кроків на хвилину (–)
5. Час кроку П/Л (+)
6. Час циклу кроку П/Л (+)

При дослідженні кореляційного зв'язку між атрофією мозкових структур за шкалою CVRS та параметрами ходьби отримано такі результати. Сильний обернено пропорційний зв'язок ($p < 0,05$) у загальній групі виявлено між атрофією головного мозку та швидкістю ходьби ($r = -0,78$), довжиною кроку лівої ноги ($r = -0,7$), довжиною циклу кроку правої/лівої ноги ($r = -0,71$ та $r = -0,7$ відповідно); у підгрупі пацієнтів з ХП — між атрофією головного мозку та швидкістю ходьби ($r = -0,79$), довжиною кроку правої/лівої ноги ($r = -0,74$ та $r = -0,73$ відповідно), довжиною циклу кроку правої/лівої ноги ($r = -0,75$ та $r = -0,76$); у підгрупі «нормального старіння» — лише між атрофією головного мозку та швидкістю ходьби ($r = -0,7$). Це можна пояснити тим, що швидкість ходьби, швидкість обробки інформації та виконавчі функції реалізуються спільними нейрональними системами (зосереджені

переважно у фронтальних частках і гіпокампах), які зазнають нейродегенеративних змін [4]. Крім того, при визначенні вікових атрофічних змін головного мозку використання візуальних аналогових шкал може бути недостатньо [22].

Сильний обернено пропорційний кореляційний зв'язок між параметрами ходьби та атрофією мозкових структур
($r > 0,71$, $p < 0,05$; П/Л — права/ліва нога)

Загальна вибірка

1. Швидкість
2. Довжина кроку лівої ноги
3. Довжина циклу кроку П/Л

Підгрупа пацієнтів з ХП

1. Швидкість
2. Довжина кроку П/Л
3. Довжина циклу кроку П/Л

Підгрупа «нормального старіння»

1. Швидкість

Для запобігання явищу мультиколінеарності при визначенні впливу параметрів ходьби і атрофії головного мозку на когнітивну функцію застосовано метод множинного регресійного аналізу. Виявлено, що саме атрофія головного мозку була найвпливовішим чинником для загальної групи ($\beta = -0,54$), підгрупи пацієнтів з ХП ($\beta = -0,38$), підгрупи «нормального старіння» ($\beta = -0,67$, $p < 0,001$),

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, збір матеріалу — П. Д., Г. М.; опрацювання матеріалу, написання тексту — П. Д.; редактування — І. Л., Г. М.

Література

1. Ayers E., Verghese J. Gait dysfunction in motoric cognitive risk syndrome // *J. Alzheimers Dis.* — 2019. — Vol. 71 (s1). — P. S95-S103. doi: 10.3233/JAD-181227.
2. Beauchet O., Sekhon H., Launay C. P. et al. Motoric cognitive risk syndrome and incident dementia: results from a population-based prospective and observational cohort study // *Eur. J. Neurol.* — 2020. — Vol. 27 (3). — P. 468—474. doi: 10.1111/ene.14093.
3. Bezdicek O., Červenková M., Moore T. M. et al. Determining a Short Form Montreal Cognitive Assessment (s-MoCA) Czech Version: Validity in Mild Cognitive Impairment Parkinson's Disease and Cross-Cultural Comparison // *Assessment.* — 2020. — Vol. 27 (8). — P. 1960—1970. doi: 10.1177/1073191118778896.
4. Blumen H. M., Brown L. L., Habeck C. et al. Gray matter volume covariance patterns associated with gait speed in older adults: a multi-cohort MRI study // *Brain Imaging Behav.* — 2019. — Vol. 13 (2). — P. 446—460. doi: 10.1007/s11682-018-9871-7.
5. Burton E. J., McKeith I. G., Burn D. J., O'Brien J. T. Brain atrophy rates in Parkinson's disease with and without dementia using serial magnetic resonance imaging // *Mov Disord.* — 2005. — Vol. 20 (12). — P. 1571—1576. doi: 10.1002/mds.20652.
6. Creaby M. W., Cole M. H. Gait characteristics and falls in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis // *Parkinsonism Relat Disord.* — 2018. — Vol. 57. — P. 1—8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.07.008.
7. Doi T., Shimada H., Makizako H. et al. Motoric Cognitive risk syndrome: association with incident dementia and disability // *J. Alzheimers Dis.* — 2017. — Vol. 59 (1). — P. 77—84. doi: 10.3233/JAD-170195.
8. Dorsey E. R., Sherer T., Okun M. S., Bloem B. R. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic // *J. Parkinsons Dis.* — 2018. — Vol. 8 (s1). — P. S3-S8. doi: 10.3233/JPD-181474.
9. Fischenko V., Branitsky O., Moskovko G., Karpinska O. Markers of gait disorders in patients after hip joint prosthesis as a result of a long-term osteoarthritis (according to the GAITrite system) // *Travma.* — 2020. — Vol. 21 (1). — P. 76—84.
10. Fjell A. M., Walhovd K. B., Fennema-Notestine C. et al. One-year brain atrophy evident in healthy aging // *J. Neurosci.* — 2009. — Vol. 29 (48). — P. 15223—15231. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3252-09.2009.
11. Horak F. B., Mancini M., Carlson-Kuhta P., Nutt J. G., Salarian A. balance and gait represent independent domains of mobility in parkinson disease // *Phys. Ther.* — 2016. — Vol. 96 (9). — P. 1364—1371. doi: 10.2522/ptj.20150580.
12. Mirelman A., Bonato P., Camicioli R. et al. Gait impairments in Parkinson's disease // *Lancet.* — *Neurol.* — 2019. — Vol. 18 (7). — P. 697—708. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30044-4.
13. Morris M. E., Huxham F., McGinley J., Dodd K., Iansek R. The biomechanics and motor control of gait in Parkinson disease // *Clinical Biomechanics.* — 2001. — Vol. 16 (6). — P. 459—470. doi: 10.1016/S0268-0033(01)00035-3.
14. Morris R., Lord S., Bunce J., Burn D., Rochester L. Gait and cognition: Mapping the global and discrete relationships in ageing and neurodegenerative disease // *Neurosci Biobehav Rev.* — 2016. — Vol. 64. — P. 326—345. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.02.012.
15. Murman D. L. The impact of age on cognition // *Semin. Hear.* — 2015. — Vol. 36 (3). — P. 111—121.

Висновки

Профіль ходьби пацієнтів з хворобою Паркінсона характеризується меншою швидкістю ходьби, меншою довжиною кроку та довжиною циклу кроку обох кінцівок і статистично значущо відрізняється від такої підгрупи «нормального старіння». Ці зміни є закономірним наслідком впливу хвороби на рухову сферу.

Параметри ходьби, які демонстрували сильний кореляційний зв'язок з когнітивними тестами, відрізнялися в підгрупах, але спільними серед них були швидкість, довжина кроку, довжина циклу кроку. Спільні параметри ходьби мали сильний прямо пропорційний зв'язок з атрофією головного мозку в підгрупі пацієнтів з хворобою Паркінсона, але лише швидкість корелювала з атрофією в підгрупі «нормального старіння». Це підтверджує гіпотезу про можливість використання швидкості ходьби як універсального чутливого маркера для зрізової та лонгітудинальної опосередкованої оцінки когнітивної функції та робить доцільним використання оцінки швидкості ходьби (наприклад, відносно простим методом «Timed Up and Go test») у клінічній практиці поряд з когнітивним тестуванням.

Досі не з'ясовано, чи впливають безпосередньо на швидкість ходьби когнітивні здібності, чи порушення ходьби та когнітивної функції є паралельним наслідком змін у мозку.

16. Park S. W., Kim S., Park J., Jang J. W., Kim S. A Comprehensive Visual Rating Scale for predicting progression from mild cognitive impairment to dementia in patients with Alzheimer's pathology or suspected Non-Alzheimer's pathology // *Dement Neurocogn Disord.* — 2020. — Vol. 19(4). — P. 129—139. doi: 10.12779/dnd.2020.19.4.129.
17. Petersen R. C., Lopez O., Armstrong M. J. et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.* — 2018. — Vol. 90(3). — P. 126—135.
18. Pigott K., Rick J., Xie S. X. et al. Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease // *Neurology.* — 2015. — Vol. 85(15). — P. 1276—1282. doi: 10.1212/WNL.0000000000002001.
19. Sad A. B., Breglia R., Buonanotte C. F. Manifestaciones no motoras en pacientes con enfermedad de Parkinson [Non-motor symptoms in Parkinson's disease patients] // *Rev. Fac Cien Med. Univ Nac Cordoba.* — 2016. — Vol. 73(2). — P. 98—106. doi: 10.31053/1853.0605.v73.n2.13289.
20. Simon D. K., Tanner C. M., Brundin P. Parkinson Disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology // *Clin. Geriatr Med.* — 2020. — Vol. 36(1). — P. 1—12. doi: 10.1016/j.cger.2019.08.002.
21. Tessa C., Lucetti C., Giannelli M. et al. Progression of brain atrophy in the early stages of Parkinson's disease: a longitudinal tensor-based morphometry study in de novo patients without cognitive impairment // *Hum. Brain Mapp.* — 2014. — Vol. 35(8). — P. 3932—3944. doi: 10.1002/hbm.22449.
22. Velickaite V., Ferreira D., Lind L. et al. Visual rating versus volumetry of regional brain atrophy and longitudinal changes over a 5-year period in an elderly population // *Brain Behav.* — 2020. — Vol. 10(7). — e01662. doi: 10.1002/brb3.1662.

П. Ю. ДЯЧЕНКО, И. И. ЛЕТА, Г. С. МОСКОВКО

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

Взаимосвязь параметров ходьбы, когнитивных нарушений и атрофии головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона и нормально стареющего населения

Цель — по результатам исследования взаимосвязи между когнитивными нарушениями, параметрами ходьбы и атрофией мозговых структур у пациентов с болезнью Паркинсона и «нормально стареющего» населения определить наиболее значимые маркеры ходьбы, которые указывают на снижение когнитивной функции.

Материалы и методы. Обследованы 66 лиц, из них 30 пациентов с болезнью Паркинсона (средний возраст — $(54,9 \pm 5,9)$ года, 50% мужчин) и 33 лица без неврологической патологии из общей популяции (средний возраст — $(52,7 \pm 7,6)$ года, 66% мужчин). Всем пациентам проведено неврологическое обследование, оценка временно-пространственных параметров ходьбы с помощью системы GaitRite, атрофии структур мозга по комплексной визуальной шкале оценивания на магнитно-резонансных томограммах, когнитивного статуса с помощью Монреальской когнитивной шкалы.

Результаты. Когнитивная успешность была статистически значимо ниже у пациентов с болезнью Паркинсона. Профиль ходьбы пациентов с болезнью Паркинсона статистически значимо отличался от такого у лиц с «нормальным старением»: меньшая скорость ходьбы, меньше длина шага и цикла шага обеих конечностей. Параметры ходьбы, которые демонстрировали сильную корреляционную связь с когнитивными тестами, отличались в группах, однако общими среди них были скорость, длина шага, длина цикла шага. Общие параметры ходьбы имели сильную прямо пропорциональную связь с атрофией головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона, но только скорость коррелировала с атрофией в группе «нормального старения». Согласно результатам множественного регрессионного анализа атрофия головного мозга была фактором, который оказывал наибольшее влияние на снижение когнитивной функции в обеих группах.

Выводы. Профиль ходьбы пациентов с болезнью Паркинсона характеризовался меньшей скоростью ходьбы, меньшей длиной шага и длиной цикла шага обеих конечностей и статистически значимо отличался от такового у группы «нормального старения». Эти изменения являются закономерным следствием влияния болезни на двигательную сферу. Скорость ходьбы в обеих группах имела сильную корреляционную связь не только с когнитивными способностями, но и с атрофией головного мозга. Это подтверждает гипотезу о возможности использования скорости ходьбы как универсального чувствительного маркера для срезовой и лонгитудинальной опосредованной оценки когнитивной функции, в частности в клинической практике.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, синдром моторно-когнитивного риска, нарушения походки, когнитивные нарушения, скорость ходьбы.

P. Y. DIACHENKO, I. I. LETA, G. S. MOSKOVKO
Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University

Corelation of gait parameters, cognitive impairment and brain atrophy in patients with Parkinson's disease and the «normally aging population»

Objective — to identify the most significant markers of gait that indicate a decrease in cognitive function based on investigation of the corelation of cognitive impairment, gait parameters and atrophy of brain structures in groups of patients with Parkinson's disease and the «normally aging population».

Methods and subjects. 66 subjects were examined: 30 patients with Parkinson's disease (mean age 54.9 ± 5.9 , 50% men) and 33 without neurological pathology (mean age 52.7 ± 7.6 , 66% men). All of them underwent neurological examination, assessment of temporal and spatial gait parameters using the GaitRite system, grading of brain atrophy using a comprehensive visual rating scale of MRI scans and assessment of cognitive status using the Montreal Cognitive Assessment Scale.

Results. Cognitive performance was significantly lower in the subgroup of patients with Parkinson's disease compared to the subgroup of «normally aging population». The gait profile of patients with Parkinson's disease significantly differed from the gait profile of individuals from the «normal aging» subgroup by slower gait velocity, shorter step length and stride length for both limbs. The gait parameters, which showed a strong correlation with cognitive tests, differed in the subgroups, but gait velocity, stride length and step length for both extremities were common among them. These common gait parameters showed a strong direct correlation with brain atrophy in the subgroup of patients with Parkinson's disease, but only velocity correlated with atrophy in the subgroup of «normal aging» among all of them. It was determined by the method of multiple regression analysis that it was precisely the atrophy of the brain that turned out to be the most influential factor in the decrease in cognitive function in the general group and subgroups.

Conclusions. The gait profile in Parkinson's disease subgroup is characterized by lower velocity, shorter step length, stride length for both limbs and significantly differs from the subgroup of «normal aging». These changes are a consequence of the influence of the disease on the motor sphere. Velocity showed a strong correlation in both subgroups not only with cognitive abilities, but also with cerebral atrophy. This confirms the hypothesis about the possibility of using gait velocity as a universal sensitive marker for current and longitudinal assessment of cognitive function, especially in clinical practice.

Key words: Parkinson's disease, motor-cognitive risk syndrome, gait disorders, cognitive impairment, velocity.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Дяченко П. Ю., Лета І. І., Московко Г. С. Взаємозв'язок між параметрами ходьби, когнітивними порушеннями та атрофією головного мозку у пацієнтів із хворобою Паркінсона та «населення, яке нормально старіє» // Український неврологічний журнал. — 2021. — № 3—4. — С. 54—60. <http://doi.org/10.30978/UNJ2021-3-54>.

Diachenko P.Y., Leta I.I., Moskovko G.S. Corelation of gait parameters, cognitive impairment and brain atrophy in patients with Parkinson's disease and the «normally aging population» (in Ukrainian). Ukrainian Neurological Journal. 2021;3—4:54-60. <http://doi.org/10.30978/UNJ2021-3-54>.

V. I. BEREZUTSKIY¹, M. S. BEREZUTSKA²¹Dnipro State Medical University²M. Glinka Dnipropetrovsk Academy of Music, Dnipro

Iatrogenic depression: the case of Frederic Chopin

Psychological disorders caused by the doctor's rash words are as common as the side effects of drug. Iatrogenic depression caused by ethical and psychological mistakes of doctors will never go away. Their frequency can be reduced only by improving the physicians' skills in the fields of medical ethics and psychology. A clinical case analysis based on a famous person's history of the disease is an effective pedagogical tool. The study aims to present the case of the famous Polish composer Frederic Chopin. The A comparative analysis of doctors' objective actions and patients' subjective evaluations of their actions were made based on a study of Chopin's and Sand's letters as well as the works of composer's biographers. This approach provides a valuable opportunity to see doctors through the patient's eyes. In the fall of 1838, during his rest in Majorca, the local doctors diagnosed pulmonary tuberculosis in Chopin. The Majorcan doctors made a serious ethical mistake. They ignored the patient's anamnesis vitae indicating his phthisiophobia and informed Chopin about the diagnosis of pulmonary tuberculosis and a poor prognosis in a very cynical manner. Chopin wrote: 'One (doctor) said I had died the second that I am dying, the 3rd that I shall die'. Chopin perceived the diagnosis of tuberculosis as a 'death sentence', as a result of which he developed iatrogenic depression. All previous and subsequent Chopin's doctors used other tactics: they prescribed the correct treatment, but the diagnosis was not voiced. The analysis shows the effectiveness of this tactic: Chopin lived another 10 years after the Majorcan episode. Chopin's case shows typical doctors' ethical and psychological issues in informing the patient about the dangerous diagnosis and poor prognosis as well as tactics for building a good physician-patient relationship.

Key words: iatrogenic depression, Frederic Chopin's medical history, medical ethics.

The concept of iatrogenic disease («iatrogenic illness») has existed since ancient Greece; it means any pathology caused by the professional activity of a doctor. The fundamental meaning of the term is still relevant today, although at different stages of the development of medical science and health care, the emphasis was on different aspects of medical activity: complications from medical manipulations and surgical interventions; psychological and psychosomatic disorders due to ethical errors; side effects from medications. American scientists Virginia Ashby Sharpe and Alan Faden in their monograph «Medical harm: Historical, conceptual and ethical dimensions of iatrogenic illness» analyzed the evolution of ideas about iatrogenic diseases. They found that *in the holistic interpretation of illness (and health) dominant*

throughout the nineteenth century and central to the early history of psychiatry, communication between doctor and patient was conceived as one among the many factors that could alter the patient's experience of well-being [34, p. 61]. The AMA's (American Medical Association) 1847 Code highlights the potential risks of this verbal exchange in its observation that *the life of a sick person can be shortened not only by the acts, but also by the words or the manner of a physician. It is, therefore, a sacred duty... to avoid all things which have a tendency to discourage the patient and to depress his spirits* [1, p. 6]. In XIX century an iatrogenic disease was one having a primarily psychological manifestation brought on by a physician's diagnosis. To be sure, the remarks of the physician were implicated in this definition, but the suggestibility of the patient was also regarded as a factor in the development of the illness. Famous

Стаття надійшла до редакції 8 липня 2021 р.

Swiss psychiatrist Paul Eugen Bleuler (1857 — 1939) gives the following description of a case of iatrogenic depression: *the physician solemnly diagnoses «enlargement of the heart», whereupon the patient is frightened and breaks down until the X-ray photograph resorted to by another physician relieves him of his nightmare* [3, p. 502]. Famous American physician, teacher and humanitarian, professor of medicine at the Harvard Medical School Francis Weld Peabody (1881—1927) was of the same opinion, in his book *The care of the patient* he wrote: *You will find that physicians, by ill-considered statements, are responsible for many a wrecked life, and you will discover that it is much easier to make a diagnosis than it is to unmake it* [27, p. 44],

Today, the term «iatrogenic illness» is usually associated with the side effects of medications or complications of diagnostic or therapeutic procedures. A modern physician, talking about iatrogenic depression, usually means drug-induced (medication-induced) depression [34, p. 62]. Nevertheless, the depression caused by the careless statements of doctors were, are and will always be. Their number can be reduced only by improving the training of future doctors in matters of medical ethics and psychology. Peabody Francis emphasized the importance of the influence of the patient's emotional state on the clinical manifestations of the disease. He wrote: *Disease in man is never exactly the same as disease in an experimental animal, for in man the disease at once affects and is affected by what we call the emotional life. Thus, the physician who attempts to take care of a patient while he neglects this factor is as unscientific as the investigator who neglects to control all the conditions that may affect his experiment* [27, p. 48]. *The whole problem of diagnosis and treatment depends on your (physician's) insight into the patient's character and personal life, and in every case of organic disease there are complex interactions between the pathologic processes and the intellectual processes which you must appreciate and consider if you would be a wise clinician* [27, p. 48].

The history of medicine knows many examples when a patient's life was shortened not only by the acts, but also by the words or the manner of a physician. The analysis of each of these cases can be successfully used in teaching psychology and ethics to future doctors, because (by Peabody's words) *these cases illustrate so clearly the vital importance of the personal relationship between physician and patient in the practice of medicine* [27, p. 47].

The aim of the study is to analyse the effectiveness of different ways of informing about poor prognosis to a patient on the example of a clinical case of the famous Polish composer Frederic Chopin (1810—1849). The medical biography of Frederic Chopin contains one of the episodes mentioned above, when the ill-considered statements of doctors led to the development of depression, which aggravated the course of the

underlying disease (pulmonary tuberculosis). Interest in this analysis is not so much the ethical error of doctors and the coping strategy of the patient, but the strategies of the patient's relatives and doctors, which made it possible to neutralize the consequences of a negative iatrogenic effect.

Frederic Chopin's personality is widely known, his music is very popular in our time, so the history of his illness always arouses keen interest among physicians and medical students. Even people far from music know Chopin's *Marche funèbre* (third movement of Piano Sonata No. 2 in B-flat minor, Op. 35) well. Chopin's medical history has been analyzed by many biographers. During his illness, Chopin turned to at least 20 doctors for help; each of them informed the patient about the diagnosis and prognosis in one way or another [19]. Almost all Chopin's doctors were famous and popular, so the information about them has survived to the present day. Chopin and George Sand (a famous French novelist, 1804—1876) described the impression of these meetings in their letters, so we can see things through the patients' eyes. Such an opportunity will help to understand the reasons of ethical and psychological mistakes of doctors leading to the development of iatrogenic depression in a patient.

Francis Peabody believe: *What is spoken of as a «clinical picture» is not just a photograph of a man sick in bed; it is an impressionistic painting of the patient surrounded by his home, his work, his relations, his friends, his joys, sorrows, hopes, and fears* [27, p. 15]. Francis Peabody writes: *Everybody, sick or well, is affected in one way or another, consciously or subconsciously, by the material and spiritual forces that bear on his life, and especially to the sick such forces may act as powerful stimulants or depressants. The general practitioner ... may know the whole background of the family life from past experience; but even when he comes as a stranger he has every opportunity to find out what manner of man his patient is, and what kind of circumstances make his life. He gets a hint of financial anxiety or of domestic incompatibility; he may find himself confronted by a querulous, exacting, self-centered patient or by a gentle invalid overawed by a dominating family; and as he appreciates how these circumstances are reacting on the patient he dispenses sympathy, encouragement, or discipline* [27, p. 15].

A tool for achieving the goal was a comparative analysis of objective information about Chopin's doctors and subjective perception of these doctors by the patient. Research materials were the letters of Chopin and Sand, as well as the works of the composer's biographers. This approach allows us to objectively restore the history of life and disease, look at the actions of doctors through the eyes of a patient, and study all aspects of the *complex interactions between the pathologic processes and the intellectual processes* in order to assess the

nature of the influence of Chopin's environment on the course of his disease.

Physicians' words and manner which can shorten the life of a sick person. *The three most celebrated doctors on the island have seen me: One sniffed at what I spat up, the second tapped where I spat it from, the third poked about and listened how I spat it. One said I had died, the second that I am dying, the 3rd that I shall die* [6, p. 186]. This is how Frederic Chopin described his impressions of a conversation with Majorcan doctors in a letter to his intimate friend Juljan Fontana (a Polish pianist, composer, lawyer and author, 1810—1869). To declare to a still living patient that he «has already died» is the height of cynicism. Without a doubt, such words of three reputable doctors words can discourage the patient and to depress his spirits. Such rash statements do not stand up to criticism from the standpoint of medical ethics (both our era and contemporary Chopin). However, based on the purpose of this study, the consequences of such an ethical error for the patient's health are of greatest interest. For an objective assessment of the consequences, it is necessary to have a holistic view of the life and health of Frederic Chopin and *his home, his work, his relations, his friends, his joys, sorrows, hopes, and fears.*

The story of the life and disease of Frederic Chopin before the Majorcan episode. Although the causes of Frederic Chopin's death are still debated, most of his medical biographers are inclined towards the diagnosis of pulmonary tuberculosis [38]. Chopin had been ill for many years from adolescence; he had already survived several severe exacerbations of chronic pulmonary disease. Chopin's first serious deterioration in health was in Vienna in 1930 (at the age of 20). The Hungarian composer Stephen Heller (1813—1888) recalled that Chopin *was then in delicate health, thin and with sunken cheeks, and that the people of Warsaw said that he could not live long, but would, like so many geniuses, die young* [24, p. 64]. The 21-year-old Chopin had his first episode of hemoptysis in Paris in 1831. Chopin caught a cold in November 1835. He had a high fever and coughed up blood; the doctors feared that the consequences would be grave indeed. The news of Chopin's illness soon spread in Paris and reached Warsaw in the form of a rumor that Chopin had died [37, p. 212]. Early February, in 1837 an epidemic of influenza broke out in Paris. Chopin also fell ill with his hemoptysis resumed, and it did not stop for a long time. Being exhausted and listless, he was confined to his bed for several weeks [25, p. 18; 37, p. 227]. Chopin could not recover from the illness for a long time; he lost a lot of weight and coughed constantly. George Sand wrote about this in a book *Story of My Life. The Autobiography of George Sand: His friends ... thought he was consumptive* [33, p. 1089]. However, the diagnosis of pulmonary tuberculosis was voiced by doctors to Chopin only once, in the winter

of 1838—1839. It is known, that his younger sister Emily died of tuberculosis at the age of 14 after three years of illness. On March 14, 1827, Frederic Chopin wrote to his close friend Jan Bialoblocki: *We have illness in the house. Emily has been in bed for 4 weeks; she has got a cough and has begun to spit blood and Mamma is frightened. Malcz [doctor] ordered blood-letting. They bled her once, twice; leeches without end, vesicators, setons, wolfsbane; all sorts of nonsense! — All this time she has been eating nothing; she has grown so thin that you wouldn't know her, and is only now beginning to come to herself a little — You can imagine what it has been like in the house. You'll have to imagine it, because I can't describe it for you!* [12, p. 12]. «All sorts of nonsense» indicates that Chopin did not trust «bloodletting, setons and vesicators» 10 years before the Majorcan episode. Shortly after his sister's death, Bialobocki died himself, he was also treated with «bloodletting, setons and vesicators». The death of loved ones forever instilled fear of tuberculosis in Chopin's heart. Chopin had repeatedly seen the doctors' helplessness in the treatment of tuberculosis in the next 10 years. Retrospective analysis of Chopin's case showed that all his relatives and friends, as well as all his doctors knew about his phthisiophobia and made every effort to withhold the terrible truth from him.

Frederic Chopin's personal life before the Majorcan episode (as, indeed, after) was not happy. In 1837, he suffered a painful separation from his fiancée Marie Wodzinska. Chopin bundled all her letters together and placed them in a large envelope, which he tied with ribbon and marked «*Moja bieda*» (pol. — My misery, my sorrow, my misfortune) [37, p. 237]. Sometime after the break, Chopin became close to George Sand. Frederic Chopin carefully concealed this love affair from his conservative family, as he knew that his parents (whom he loved dearly) would not approve of his choice. Georges Sand was 7 years older, had two children, and was widely known for her militant feminism, extramarital affairs and outrageous behavior (smoking cigars, wearing a man's suit). The departure to Majorca was carried out hastily and in deep secrecy: Chopin informed only two of his closest friends, Frederic Chopin and Georges Sand and their children traveled separately to Perpignan (a city 30 km from the French-Spanish border). Such precautions were taken in order to avoid persecution by George Sand's former lover Félicien Mallefille (1813—1868), who did not accept his resignation and showed dangerous aggression [12, p. 155, p. 162].

Frederic Chopin's professional career in Paris was going well. Chopin was a virtuoso pianist, but his physical condition did not allow him to perform in concerts. The Parisian period of Chopin's creativity was quite fruitful, publications of his works sold well, but this income was not constant. The main source of income was teaching practice: Chopin became popular in the salons of Paris, the French and Polish nobility

generously paid for his lessons [24, p. 276]. However, Chopin's financial position was not strong. Chopin was forced to borrow the entire amount for the trip to Majorca. He planned to prepare for publication the Preludes, for which he took an advance of 500 francs from Camille Pleyel (1788—1855, publisher and owner of the Parisian piano company Pleyel et Cie). Another 1000 francs Chopin borrowed from the Parisian banker August Leo (1793—1859) [25, p. 20].

The Majorcan episode of Frederic Chopin's case demonstrates the importance of ethical and psychological mistakes of doctors in the development of iatrogenic depression in a patient. Chronic lung disease, which Chopin suffered since adolescence, deteriorated in the fall of 1838 during his rest with George Sand (George Sand — pen name, real name — Amandine Aurora Lucile Dupin, a famous French novelist, 1804—1876) in Majorca. The Majorcan doctors unmistakably diagnosed Chopin's pulmonary tuberculosis, but they had no opportunity to hide the truth from the patient. The southern medical school, which included Spain and Italy, believed, rightly as it happened, in the contagiousness of tuberculosis. The northern medical school, which governed French and English medicine at the time, did not believe in the theory of contagion. In 1751 King of Spain Fernando VI (1713—1759), called the Learned (el Prudente) and the Just (el Justo) proclaimed the obligatory declaration of phthisis. The following are the terms of the famous ordinance: *Experience having shown that the use of clothing and furniture formerly held by persons attacked with consumption and all other contagious maladies, enjoins all physicians to declare the names of persons dying of such affections. Every physician shall notify the magistrate of his district of the sick and dead from consumption and contagious disease, or shall incur for the first violation of this law a fine of two hundred ducats; for a second offense a fine of four hundred ducats, and a penalty of exile for four years. All other persons (nurses, servants or other assistants) who do not likewise make an official declaration in such matter shall suffer thirty days' imprisonment for the first offense and four years in jail for the second* [35, p. 23]. Of course, the Majorcan doctors did not want to pay a fine of two hundred ducats and hurried to notify the magistrate of their district of the sick from consumption.

An integral part of any physician's routine work is to inform the patient about his diagnosis. This work is connected with great psychological and ethical difficulties, especially when disease suggests unfavorable prognosis. A doctor is faced with a choice between two ways: to tell the truth (i.e. inform patient about his approaching of death) or withhold a poor prognosis (i.e. give hope of recovery). Debates on this topic began from the dawn of the medical ethics and have not lost their actuality to the present day. An English writer and moralist Samuel Johnson (1709—1784) was an adherent of the first way: «You

have no business with consequences, you are to tell the truth. Besides, you are not sure what effect your telling a man that he is in danger may have. It may bring his disorder to a crisis, and that may cure him. Of all lying I have the greatest abhorrence of this, because I believe it has been frequently practiced on myself» [21, p. 283]. Famous Scottish clinician, writer and moralist John Gregory (1724—1773) supported of the second way: «A physician is often at a loss in speaking to his patients of their real situation when it is dangerous. It often happens that that a person is extremely ill: but yet may recover, if he is not informed of his danger» [11, p. 34].

Chopin perceived the diagnosis of tuberculosis as a *death sentence*. One (doctor) said I had died, the second that I am dying, the 3rd that I shall die. And today I'm the same as ever; only I can't forgive Jasio for not giving me a consultation when I had an attack of bronchite aigue, which can always be expected in my case. I could scarcely keep them from bloodletting me, and they put no setons or vesicators' [6, p. 186]. Chopin perceived doctors' words tragically. The way of informing and the manner of Majorcan doctors were cynical and could serve as a vivid example of the fact that *the life of a sick person can be shortened not only by the acts, but also by the words or the manner of a physician*. Reading the original letter written by Chopin in Polish confirms this assumption. Chopin's native language helped him convey the prognosis of Majorcan doctors much expressive. *Jeden mówił, że zdechł, drugi — że zdycham, 3-ci — że zdechnę* [15, p. 100]. Ethel Lilian Voynich (1864—1960), a famous Irish writer and translator of Chopin's letters, made a remark: in Polish, the words *zdechł, zdycham, zdechnę* are used when it is necessary to say about the death of an animal, but not a person [6, p. 186]. Doctors made an extremely negative impression on George Sand that she reported in one of her letters: *We had succeeded in settling down at Majorca, a magnificent place, but inhospitable to the utmost degree. At the end of a month, poor Chopin, who had always been coughing from the time we left Paris, fell more seriously ill, so that we had to call in one, two, three doctors, each more stupid than the others, who went about the island saying that the patient was in the last stage of consumption. This caused great consternation, phthisis being extremely rare in those latitudes, and, moreover, considered contagious! The landlord of the little cottage that we had hired ejected us brutally, and wanted to bring an action against us in order to compel us to whitewash his house, which he pretended was infected. Had he succeeded, the native jurisprudence would have completely skinned us!* [32, p. 288]. Obviously, doctors were *each more stupid than the others* because they went about the island saying that the patient was in the last stage of consumption as well as *phthisis being ... in those latitudes considered contagious*. George Sand's letters were published in French in 1882 [31] and in

English in 1886 [32] Sand G. 1886). The episode aroused interest among phthisiatrists worldwide, and Chopin's history of disease illustrated by George Sand's quotations was published in dozens of English, French and American medical journals including the London *The Lancet* [5], Cincinnati's *The Cincinnati Lancet-Clinic* [35], Indianapolis's *Indiana Medical Journal*, New York's *The Journal of the American Medical Association*, Parisian *Etudes d'hygiène publique*, *Chronique médicale* and many others. The notoriety of Majorcan doctors (*three doctors — each more stupid than the other*) spread throughout Europe and the USA. The Majorcan episode from Chopin's medical biography (with the same quotations) is presented in many monographs on the history of phthisiatry [8, p. 61; 14, p. 47; 23, p. 57; 39, p. 18].

Majorcan doctors look nameless, heartless, cynical, arrogant and illiterate in Frederic Chopin's and George Sand's letters. Was that really true? Thanks to a Majorcan journalist and writer Luis Ripoll Arbos (1913—2000) we know the names of the doctors who treated Chopin during his illness in Majorca. He studied the archives of Palma de Majorca and identified that they were doctor Pedro Jose Arabi Pons (1783—1860), doctor Miguel Oleo Estade (1804—1853) and doctor Fiol. Luis Ripoll described his research in the book *The Majorcan episode of Chopin and George Sand, 1838—1839* [29, p. 35]. The famous Spanish writer and researcher of the Balearic Islands Joaquin Maria Bover de Rosello (1810—1865) published a book called *Varones ilustres de Mallorca (Famous Men of Majorca, from Spanish)* in 1847, which contains the brief Majorcan doctors' biography, including Pedro Jose Arabi and Miguel Oleo, and confirms Luis Ripoll's findings [4, p. 94, p. 99]. Professor Francesc Bujosa Homar (1947—2020), the president of the Spanish Society for the History of Medicine also confirms this information [13, p. 56] Homar F. B. 2008, p. 56). Doctors Pedro Jose Arabi Pons and Miguel Oleo Estade were highly educated members of the Majorcan medical elite. Miguel Oleo Estade studied in France (the University of Montpellier and Sorbonne University). Pedro Jose Arabi graduated from The University of Valencia. So far, no one has been able to establish the identity of the third doctor Dr. Fiol yet.

Chopin's letter shows that doctors Arabi, Oleo and Fiol used very modern (for 1839) diagnostic techniques of palpation, percussion and auscultation. Methods of physical examination, especially of thorax and lungs, were developed and became widespread in 1920—1930s. Chopin's modern medical biographer Professor Axel Karenberg wrote about it: *Percussion and auscultation produced objective and reproducible data which transformed the terra incognita of the interior of the human body into interpretable data* [16, p. 89]. Physicians diagnosed pulmonary tuberculosis, a fatal and incurable disease at the time. As far as we know, Majorcan doctors

made the correct diagnosis. Professor Jean Baptiste Cruveilhier (the last of Chopin's doctors), performed an autopsy of the composer's body in 1849. The full report of the autopsy was lost, but the death certificate written by Cruveilhier remained. The certificate indicated the cause of death as *tuberculosis of the lungs and larynx* [17]. Thus, Majorcan physicians Arabi, Oleo and Fiol really were the *Three most famous doctors of the island* who were highly educated and qualified. Miguel Oleo was fluent in French, so there can be no translation error.

The Majorcan doctors recommended the most advanced treatments of the time that characterize them in the best way. *Bloodletting, setons and vesicators*: so called «counter-irritants» — routine physiotherapeutic remedies of the XIX century. A seton was a cord or number of threads laid together, and drawn through the skin by the help of a needle of a proper shape. An eminent Irish surgeon and physician Robert James Graves (1796—1853) looked on setons as *one of the most important means in the prevention, if not in the treatment of phthisis* [10, p. 256]. Setons were advised for phthisis from the earliest periods of medical history. Vesicators or blisters were remedies with irritant or blistering effect. The main active ingredient of such plasters was cantharidic acid in the form of an alcoholic extract, the so-called *the Spanish fly* (*Lytta vesicatori*). The Spanish fly is an emerald-green beetle in the blister beetle family, but not a fly [30, p. 167]. In his «Treatise on Tubercular Phthisis, or Pulmonary Consumption» 1834 [7], James Clark (1788—1870) a famous British physician, Physician-in-Ordinary to Queen Victoria, believed that local remedies like the application of leeches, dry-cupping, counter-irritation, the employment of setons, and the inhalation of medicated vapors are all useful in different cases. Nevertheless, the practice of relying on any local remedy as a principal means of curing a disease, which originates in and depends upon a morbid condition of the whole system, is decidedly condemned by Dr. Clark [7, p. 81—82, p. 88]. Dr. Clark held the view that tuberculosis was not an infection at all, but a predisposition, harmless for those in contact with the patient. The infectious nature of tuberculosis was discovered by the German microbiologist Heinrich Hermann Robert Koch (1843—1910) only in 1882. James Clark and his followers (English and French physicians) prescribed rest, sunshine, a dry climate, and fresh air, milk diet and bloodletting for their patients [7, p. 73—74]. The royal doctor was destined to consult Fryderyk Chopin in London in 1848 [6, p. 400]. Louis Pasteur (1822—1895) and Robert Koch (1843—1910) proved conclusively that inflammation resulted from infection and, thus, was not susceptible to bloodletting; however, the method was widely used until the beginning of the twentieth century [26]. However, the opinion of «bloodletting, setons and vesicators» between Chopin and the Majorcan doctors was very different. Professor Thomas M. Daniel, an author

of book *Captain of Death: The Story of Tuberculosis*, also believes that *Chopin's reluctance to accept bloodletting and blistering from his physicians may have resulted from his memories of his sister's illness and demise and the treatment she received* [8, p. 61].

Despite the fever and severe cough in the first two weeks of illness, Chopin remained in high spirits and even worked enthusiastically on the Preludes. Probably, the exacerbation of chronic pulmonary tuberculosis was accompanied by the signs of pathological euphoria (*spes phthisica*). George Sand wrote in one of her letters: *In Majorca, while he was mortally ill, he composed music that was full of the perfume of paradise. But I have come to think that in his case being alive or being dead does not matter. He does not quite know himself in which planet he exists* [12, p. 177]. Before the council of Majorcan doctors, Chopin insisted that he *had an attack of bronchite aigue, which can always be expected in my case* [6, p. 186]. However, as soon as the diagnosis of tuberculosis was given by Majorcan doctors, Chopin developed iatrogenic depression. An iatrogenic disease was one having a primarily psychological manifestation brought on by a physician's diagnosis. To be sure, the remarks of the physician were implicated in this definition, but the suggestibility of the patient was also regarded as a factor in the development of the illness [34, p. 61]. Chopin chose a denial of a fatal diagnosis as the coping strategy, but, in reality, he was completely demoralized. George Sand wrote: *The great artist was a detestable patient. What I had feared — but not sufficiently, unfortunately — happened. He allowed himself to become completely demoralized. He could endure suffering with courage enough, but he could not conquer the anxieties of his imagination* [33, p. 1091]. It seems that Majorcan doctors were very persuasive: Chopin believed in their prognosis. Thoughts of near death continued to torment Chopin even in the spring of 1839; he was obviously preparing for a possible death; March 7, 1839 Chopin wrote to Fontana: *I told you that in the bureau, in the first drawer from the door, there is a roll, which either you, or Grzimala or Jas might open — now I beg you to take it out and burn it unread. Do this, I beg you, for our friendship; that paper is no longer needed* [6, p. 192]. Chopin underlined the word *unread*.

A famous Swiss-American psychiatrist, a pioneer in near-death studies Elisabeth Kübler-Ross (1926—2004) in her book «On Death and Dying» wrote: *No patient should be told that he is dying. I do not encourage people to force patients to face their own death when they are not ready for it. Patients should be told that they are seriously ill. When they are ready to bring up the issue of death and dying, we should answer them, we should listen to them, and we should hear the questions, but you do not go around telling patients they are dying and depriving them of a glimpse of hope that they may need in order to live until they die* [18, p. 16]. Obviously, Chopin

was not ready for conversation about his dangerous diagnosis and death. All previous and subsequent Chopin's doctors (not restricted by law, unlike Spanish doctors) used other tactic: they prescribed the correct treatment, but the diagnosis was not voiced. This tactic has practical interest.

Chopin was under the supervision of a physician Jan Edward Aleksander Matuszynski (1808—1842) for several years prior to the Majorcan episode. Jan Matuszynski, whom Chopin called Jasio, is one of Chopin's closest friends since the training in Warsaw Lyceum. Jan Matuszynski had done his medical training in Warsaw and obtained doctorate in Tubingen. Matuszynski came to Paris in May 1834; he established himself as a physician soon and later became a professor at the Ecole de Medecine. Matuszynski maintained a close friendship with Chopin until his death in 1842 and he was his *chief doctor* (according to Chopin himself). In a letter to French composer Auguste Franck (1808—1884) Chopin reported: *I have been spitting blood for an hour and Matuszynski has given me some medication which has replaced my dinner* [2, p. 85]. In June 1835, Chopin took the baths at the popular Spa Resort Enghien (Belgian province of Hainaut) as prescribed by Matuszynski [37, p. 199]. Matuszynski treated Chopin from *bronchite aigue* (acute bronchitis, from French) for several years, *an attack of which can always be expected in Chopin's case*. Matuszynski never frightened Chopin with a diagnosis of phthisis, he did not prescribe *bloodletting, setons and vesicators* for him and other methods of treatment that Chopin called *all sorts of nonsense*.

George Sand knew about Chopin's phthisiophobia since they first met. Sand insisted on Chopin consulting with her *usual doctor and great friend Gaubert* (Pierre Marcel Gaubert, 1796—1839) before their rest in Majorca in 1838. Chopin was weak and tired while convalescing from an illness, hemoptysis stopped, though the cough was still severe. George Sand explained: *His friends had long urged him to spend some time in the south of Europe. They thought he was consumptive. The others, well aware that Chopin would never make up his mind to leave society and the Parisian scene unless someone beloved and devoted dragged him away, pressured me not to reject this desire of his, so apropos and completely un hoped for*. Sand then reported: *Gaubert examined him and swore that he was not (consumptive): You will in fact save him if you give him fresh air, exercise, and rest* [33, p. 1089]. The German physician Franz Hermann Franken, an author of book *Diseases of Famous Composers: Twenty-two Pathographies from Bach to Bartok*, summarized that, on the one hand, Dr. Gaubert's comments were confusing, as he convinced Sand that Chopin was not suffering from tuberculosis, while, on the other hand, still pushed for his departure for the south. Franz Franken wrote: *The suggestion of a move to the south for the betterment of respiratory ailments such as pulmonary*

tuberculosis was quite common, and it seems almost contradictory that he suggests a cure for a disease or ailment that Chopin supposedly did not have. One might venture to guess that perhaps Dr. Gaubert was trying to hide the fatal truth from Chopin and Sand while still guiding them according to the proper 19th-century treatment plan [9, p. 176]. Looks like Dr. Gaubert made a wise decision: he did not inform Chopin of the terrible diagnosis, but cared that the patient was not left without treatment. George Sand thought that tuberculosis diagnosis would kill susceptible Chopin before tuberculosis would do itself. Her fears were not in vain: the Majorcan episode proved it.

Well-known Scottish physician Wilfrid Treasure (1966—2014) published a series of 12 short monthly articles with notes about harming and healing in general practice under the heading *First do no harm* (2012) in the British Journal of General Practice. Doctor Treasure wrote: *Skill in diagnosis and prognosis comes only with careful and continued schooling in observation; therapeutic achievement is seldom outstanding unless it be based upon accuracy in diagnosis, judgment in prognosis, and psychological insight, for all of which a proper understanding of the natural history of disease in man and of man in disease is a necessary equipment.* He reckoned that *whatever the situation, a positive approach by doctor and patient is beneficial* and in all this complexity, a physician has to give *the patient the single positive diagnosis that offers him in the circumstances the best outcome* [36].

The American cardiologist and teacher Bernard Lown in his book *The lost art of healing* talks about his teacher Samuel Albert Levine (1891—1966): *while he was an exceptional diagnostician, his skills in managing the very sick were even more prodigious.* Samuel Levine brought a buoyant spirit and incorrigible optimism to bedside, yet he always planted it in a solid foundation of realistic appraisal. Levine stressed the importance of constructive worry on behalf of the patient. Doctor Levine does not advocate always telling the patient the «unvarnished truth». *When a physician offers a grave prognosis or, worse still, when he indicates that the patient going to die — and miscalculates — the entire medical profession suffer greatly. It is generally best to leave the door a little ajar, even under the darkest circumstances* [20, p. 79—80]. One cardiac patient with subacute bacterial endocarditis, a potentially lethally infection on a damaged heart valve, recalled 30 years later: *Levine told me: You are seriously ill, but you need not worry. I know what is wrong with you. I know how to treat you. I know how make you well. You will recover completely. Despite the fact that I was very sick, I did not worry, and I am still around* [20, p. 80]. Bernard Lown and Samuel Levine emphasize the well-known but often unheeded importance of actively listening to the patient, which leads to an understanding also *the person behind the symptoms.*

It seems that Dr. Levine also believed that whatever the situation, a positive approach by doctor and patient is beneficial and tried to give the patient the single positive diagnosis that offers him in the circumstances the best outcome. Obviously, doctors Matuszynski and Gaubert were guided by the same principles in their work as Wilfrid Treasure and Samuel Levine. Further analysis of Chopin's medical biography showed that all following Chopin's physicians also gave the patient the single positive diagnosis that offers him in the circumstances the best outcome. Here are some examples.

Episode No 1. French navy surgeon Jacques-Hubert Costa. Sand wrote to her friend Carlotta Marliani about the *catastrophic voyage* from Barcelona on February 15, 1839: *We were obliged to travel three leagues along outlandish paths in a birlocho, that is to say a wheelbarrow! Upon reaching Palma, Chopin had a dreadful fit a blood-spitting; the next day we embarked on board the only steam-boat in the island, and which is used for the transport of pigs to Barcelona. That was our only means of leaving the accursed country. We travelled in company of hundreds pigs, whose ceaseless grunting and unbearable stench left neither rest nor respirable air for our patient. Chopin arrived at Barcelona still spitting blood by basins-full, and crawling along like ghost* [32, p. 291]. There Chopin's misfortunes began to diminish. Chopin and Sand were taken on board of the French brig-of-war *Méléagre*, where Chopin was treated by the ship's surgeon at once. *A brave and worthy man* managed to stop the hemorrhage of the lung in twenty-four hours, and according to Sand *reanimated him.* The ship's doctor examined Chopin thoroughly and *diagnosed no disease and no perceptible damage to the lungs, merely stressing that Chopin had a delicate chest which should never be put under undue strain. However, there is no reason for despair: rest and proper care will restore his health* [32, p. 291]. Navy surgeon Jacques-Hubert Costa did not tell the exhausted and coughing up blood patient about a possible death, he gave the patient the single positive diagnosis that offers him the best outcome: *delicate chest, there is no reason for despair, rest and proper care will restore health.*

Episode No 2. Doctor Andre Francois Cauviere (1780—1858). He took charge of Chopin in Marseille a week after returning from Majorca. Sand characterized Francois Cauviere as an *excellent man and an excellent doctor, who tends him (Chopin) like a father, and pledges himself for his recovery* [32, p. 292]. Chopin lost weight and was weak, coughing constantly and spitting up blood. Cauviere found Chopin's state at first *seriously endangered, but, however, became very hopeful seeing him get rapidly back on his feet. He predicted that Chopin would live a long time, if he received extensive care, and he was prodigal with his own* [33, p. 1094]. George Sand described Dr. Francois Cauviere in detail, which deserves attention

because it gives us a vivid idea how patients want to see a doctor: *This worthy and amiable man, one of the leading physicians in France, the most charming, reliable, and devoted of friends, was providence for the fortunate and unfortunate in Marseille. A man of conviction and progress, he conserved to a very advanced age his beauty of face and soul. His physiognomy, simultaneously mild and lively, always lighted by a tender smile and brilliant glance, commanded respect and friendship equally. He was like a father to us. He bestirred himself unceasingly to make our stay pleasant. He took care of Chopin. He filled our hours, if not with repose, at least with hope, confidence and intellectual well-being* [33, p. 1094]. Why was doctor Cauviere so highly regarded by Sand? François Cauviere gave Chopin a single positive diagnosis that offers him in the circumstances the best outcome. Chopin's state was really seriously endangered but Cauviere left the door a little ajar, even under the darkest circumstances. Like navy surgeon Jacques-Hubert Costa, he kept silent about phthisis and the patient's real prospects, but found words to cheer up downhearted Chopin. François Cauviere said exactly what every patient wants to hear: you would live a long time, if you received extensive care; he was like a father to us. Every patient would like to see his doctor like this.

Episode No 3. Doctor Gustave Papet (1812—1892). Sand wrote about him: *My friend Papet, who is an excellent physician and who, because of his fortune, practices medicine gratis for his friends and the poor* [33, p. 1095]. Gustave Papet was reputable physician; among his patients were the French writer Honore de Balzac (1799—1850) and the French painter Eugene Delacroix (1798—1863). Gustave Papet examined Chopin thoroughly in George Sand's house at Nohant in June 1839. Doctor Papet could not find any lingering symptom of a pulmonary infection, but only a chronic minor condition of the larynx, which he did not hope to cure, but in which he saw no grounds for serious alarm [33, p. 1095]. Chopin was still very weak and suffocated while walking. Doctor Papet reckoned that *steady diet, fresh air, and a regular, restful life could repair Chopin's constitution completely*. Chopin's dyspnea and cough intensified in May 1842. Gustave Papet made a full examination again and diagnosed that *the choking and the coughing resulted from the fact that both throat and larynx were awash with mucus* [40, p. 229—230]. Chopin's modern biographer Adam Zamoyski, an author of book *Chopin: a new biography*, wrote: *It seems extraordinarily that a competent doctor could have ascribed Chopin's steady decline to a mysterious quantity of mucus, but it was probably just as well that the existence of tuberculosis was consistently denied, for Chopin might have gone to pieces completely had he known that he had disease* [40, p. 229—230]. Doctor Papet also gave the patient the single positive diagnosis that offers him the best outcome: *both throat and*

larynx were awash with mucus, no grounds for serious alarm, steady diet, fresh air, and a regular, restful life could repair Chopin's constitution completely.

Episode No 4. Doctor Jean-Jacques Molin (1797—1848), the President of the Society for Homeopathic Medicine of France. Chopin fell ill again in November 1843 and this time a new doctor was called. Jean-Jacques Molin was an experienced and highly educated doctor; in 1820 he received his master's degree in medicine from the Faculty Strasbourg after an inaugural dissertation on intermittent fevers so he was well acquainted with the diagnosis and treatment of tuberculosis. *Whether Molin thought that his patient had tuberculosis or not is not known, but he prescribed the gentlest regime, designed mainly to ease his respiration* [40, p. 234]. After Dr. Molin's death (in 1848), Chopin had no confidence in any other physician. He wrote in January 1849: *Here we have March weather, and I have to lie down ten times a day. Molin knew the secret of how to liven me up. Since then I have seen M. Louis, Dr. Roth, during two months; and now M. Simon, a great reputation among the homeopaths; but they just sound me and give no relief. They all agree about climate, peaceful life, rest. Rest, — I shall get it one day without them* [6, p. 402]. The doctors listed in letter by Chopin: Pierre-Charles-Alexandre Louis (1787—1872), a physician specialized in pulmonology and phthisiatriy, an author of treatise *Recherches sur la phthisie pulmonaire* 1810 (*Pulmonary tuberculosis examination*, from French); Leon Simon (1798—1867), one the oldest and most eminent homeopathic physicians of Paris, the President of the Society for Homeopathic Medicine of France; Didier Roth (David Roth, 1808—1885), the reputable homeopathic physicians of Paris, an author of treatise *Homeopathic Clinic*. None of them told Chopin anything about phthisis.

Episode No 5. Jean-Baptiste Cruveilhier (1791—1874), Chopin's last doctor, Professor of Pathology at the Faculty of Medicine, University of Paris. Cruveilhier was a prominent physician, he had treated French Foreign Minister Charles Maurice de Talleyrand-Perigord (1754—1838) and the French writer and politician Francois-Rene, vicomte de Chateaubriand (1768—1848). Cruveilhier was the greatest authority on tuberculosis in France, an author of an excellent pathological atlas *Anatomie pathologique du corps humain* (*Pathological anatomy of the human body* from Latin) 1829. Professor Cruveilhier examined Chopin on June 21, 1849. He was in no doubt, for phthisis was entering in a terminal stage: Chopin had severe pulmonary hemorrhages, persistent diarrhea and swelling of the legs. From the drugs Cruveilhier prescribed, Chopin deduced that he had diagnosed tuberculosis. Chopin writes to his friend Wojciech Grzymala next day: *I am very weak, my Life. Yesterday I consulted Cruveille, who advises me to take almost nothing, and just keep still. He said that if homeopathy had done me good in Molins time, that was because it*

did not overload me with medicaments and left much to nature. But I see that he also regards me as consumptive, for he ordered a teaspoonful of something with lichen in it' [6, p. 412]. Cruveilhier could not give the dying Chopin the single positive diagnosis that offers him the best outcome, but he didn't say a word about phthisis and thereby he left the door a little ajar, even music critic Jules Janin (1804—1874) said in an obituary notice: *Chopin lived ten years, ten miraculous years, with a breath ready to fly away* [25, p. 308]. For these ten years, Chopin lived and created music thanks to such doctors as Jan Matuszynski, Pierre-Marcel Gaubert, Jacques-Hubert Costa, Francois Cauviere, Gustave Papet, Jean-Jacques Molin, Jean-Baptiste Cruveilhier and others. These doctors gave Chopin the single positive diagnosis that offers him in the circumstances the best outcome under the darkest circumstances.

Francis Peabody wrote: *The good physician knows his patients through and through, and his knowledge is bought dearly. Time, sympathy, and understanding must be lavishly dispensed, but the reward is to be found in that personal bond which forms the greatest satisfaction of the practice of medicine* [27, p. 48]. The Majorcan doctors Pedro Jose Arabi, Miguel Oleo Estade and Fiol proved to be good diagnosticians. Тем не менше, их нельзя назвать good physicians. They were forced to inform Chopin about a dangerous diagnosis and unfavorable prognosis. In this way, the Majorcan doctors took the necessary measures to prevent the disease from spreading among the inhabitants of Majorca (in accordance with the Spanish anti-epidemic doctrine). However, the Majorcan doctors ignore Chopin's phthisiophobia and many

other important the material and spiritual forces that (according Francis Peabody) bear on his life, and such forces may act as powerful stimulants or depressants. In addition, doctors told the patient about the prognosis in an extremely cynical form (One said I had died, the second that I am dying, the 3rd that I shall die). By Peabody's words: The Majorcan physicians didn't show the sympathy and understanding towards their patient, they didn't show knows Chopin through and through. As a result, their actions led to the development of iatrogenic depression in Chopin, aggravated the course of the underlying disease. Chopin's doctors Jan Matuszynski, Pierre Marcel Gaubert, Jacques-Hubert Costa, Francois Cauviere, Gustave Papet, Jean-Jacques Molin, Jean-Baptiste Cruveilhier demonstrates another way that enables the patient to maintain the hope of recovery. They hid the terrible diagnosis from Chopin, acting in the patient's interest. Such tactics can be debated from the standpoint of ethics. However, the analysis shows the effectiveness of this tactic: Chopin lived another 10 years after the Majorcan episode. By Kübler-Ross' words: *Chopin's physicians didn't tell patient he is dying, they didn't deprive a glimpse of hope that he need in order to live until they die*. This tactic demonstrates the practical implementation of the most important principle of medical ethics, formulated by Thomas Percival, the author of the first Code of medical ethics: *the physician should be the minister of hope and comfort to the sick* [28, p. 156]. The Chopin's case is a vivid example of two opposing medical tactics, one of which leads to the development of depression in the patient, and the other demonstrates ways to avoid such a mistake.

Conflicts of interest: none.

The authors have contributed equally to conception and design, acquisition and interpretation of data, drafting the article.

References

1. American Medical Association: Code of Medical Ethics: Adopted by the American Medical Association at Philadelphia, May, 1847, and by the New York Academy of Medicine in October, 1847. — New York: H. Ludwig & Co, 1847. — 26 p.
2. Azouy P. Chopin through his contemporaries: friends, lovers, and rivals. — Westport: Greenwood Press, 1999. — 256 p.
3. Bleuler E. Textbook of Psychiatry. Trans. from Germ. by A. Brill. — New York: Macmillan, 1924. — 635 p.
4. Bover J. Varones ilustres de Mallorca [Famous Men of Mallorca]. Spanish. Palma de Mallorca: Imprenta de Pedro José Gelabert, 1847. —
5. Bulstrode H. The Milroy Lectures on the causes, prevalence, and control of pulmonary tuberculosis. — 1903. — Vol. 162(4172). — P. 437—443. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)34059-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(01)34059-x).
6. Chopin F. Chopin's letters / Opienski H., collected. Voynich E. L., translator, editor. — New York: Alfred A. Knopf, 1931. — 448 p.
7. Clark J. A Treatise on Tubercular Phthisis, or Pulmonary Consumption: Reprinted from the Cyclopaedia of Practical Medicine. — London: Marchant Printer, 1834. — 88 p.
8. Daniel T. Captain of Death: The Story of Tuberculosis. Rochester: University of Rochester Press, 1997. — 303 p.
9. Franken F. Diseases of famous composers: Twenty-two pathographies from Bach to Bartok. — Rockville: Kabel Publishers, 1996. — 361 p.
10. Graves R. Clinical lecture. Lecture XVI. Pathology of phthisis concluded // The London Medical and Surgical Journal. — 1833. — N 3. — P. 262—267.
11. Gregory J. Lectures on the duties and qualifications of a physician. — London: W. Strahan & T. Cadell, 1772. — 260 p.
12. Hedley A. Selected correspondence of Fryderyk Chopin. — London: Heinemann, 1962. — 400 p.
13. Homar F. L'ensenyament de les Ciències de la Salut a les Illes Balears des de la Conquesta fins a la Guerra Civil. Documents de recerca en salut. [The teaching of Health Sciences in the Balearic Islands from the Conquest to the Civil War. Health research documents]. — 2008. — N 6. — P. 119. Spanish
14. Huber J. Consumption, its relation to man and his civilization, its prevention and cure. — Philadelphia: J. Lippincott & Co., 1906. — 562 p.
15. Karasowski M. Fryderyk Chopin: Życie—Listy—Dzieła [Fryderyk Chopin: Life — Letters — Works. Volume II]. — Warszawa: Nakad Gebethnera i Wolffa, 1882. — Tom II. — 278 p. Polish.
16. Karenberg A. Chopin's misery and musicians' medical biography // Sudhoffs Archiv. — 2007. — Vol. 91(1). — P. 82—98.
17. Kubba A., Young M. The long suffering of Frederic Chopin // Chest. — 1998. — Vol. 113(1). — P. 210—216. doi: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.113.1.210>
18. Kübler-Ross E. On Death and Dying. Questions and Answers on Death and Dying. — New York: Simon and Schuster, 1997. — 192 p.

19. Kuzemko J. Chopin's illnesses // *Journal of the Royal Society of Medicine*. — 1994. — Vol. 87 (12). — P. 769—772.
20. Lown B. *The lost art of healing*. — Boston: Houghton Mifflin, 1996. — 368 p.
21. Mackness J. *The Moral Aspects of Medical Life*. — London: John Churchill, 1846. — 376 p.
22. Murdoch W. *Chopin: his life*. — New York: The Macmillan Co., 1935. — 410 p.
23. Newsholme A. *The Prevention of Tuberculosis*. — New York: Dutton & Co., 1908. — 342 p.
24. Niecks F. *Frederick Chopin as a man and musician*. — London: Novello, Ewer & Co., 1888. — Vol. 1. — 340 p.
25. Niecks F. *Frederick Chopin as a man and musician*. — London: Novello, Ewer & Co., 1888. — Vol. 2. — 375 p.
26. Parapia L. History of bloodletting by phlebotomy // *British Journal of Haematology*. — 2008. — Vol. 143 (4). — P. 490—495. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07361.x>.
27. Peabody F. *The care of the patient*. — Harvard University Press: Cambridge, 1927. — 48 p.
28. Percival T. *Medical ethics, or, a code of institutes and precepts, adapted to the professional conduct of physicians and surgeons... To which is added an appendix, containing a discourse on hospital duties...* — Manchester: Russell S., Johnson J. and Bickerstaff R., 1803. — 280 p.
29. Ripoll L. *The Majorcan episode of Chopin and George Sand, 1838—1839* / Kirkbride W., translator. — Palma de Mallorca: Luis Ripoll, 1981. — 123 p.
30. Robertson J. *An Improved Mode of Managing Blisters* // *The Western Journal of Medicine and Surgery* (1840—1855). — 1845. — N 2. — P. 167. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)62283-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(02)62283-4).
31. Sand G. *Correspondance: 1812—1876* [Correspondence: 1812—1876]. Vol. 1. — Paris: Calmann Lévy, 1882. — 381 p. French.
32. Sand G. *Letters of George Sand / de Beafort R.L., translator*. — London: Ward & Downey, 1886. — Vol. 1. — 387 p.
33. Sand G. *Story of My Life. The Autobiography of George Sand* / Jurgrau T., translator. — New York: State University of New York Press, 1991. — 1184 p.
34. Sharpe V., Faden A. *Medical harm: Historical, conceptual and ethical dimensions of iatrogenic illness*. — Cambridge: Cambridge University Press, 1998. — 292 p.
35. *The obligatory Declaration of Consumption Under Ferdinand V.I., King of Spain, in 1751-Revival of Old Contagion Doctrines*. — *The Cincinnati Lancet-Clinic*. — 1903. — N 90. — P. 21—25.
36. Treasure W. *First do no harm: giving the patient the single positive diagnosis that offers them the best outcome* // *British Journal of General Practice*. — 2012. — Vol. 62 (602). — P. 485. doi: [10.3399/bjgp12x654678](https://doi.org/10.3399/bjgp12x654678).
37. Wierzynski C. *The life and death of Chopin* / Guterman N., translator. — New York: Simon and Schuster, 1949. — 445 p.
38. Witt M., Szklener A., Marchwica W. *Disease not genetic but infectious: multiple tuberculomas and fibrinous pericarditis as symptoms pathognomonic for tuberculosis of Frederic Chopin* // *Journal of Applied Genetics*. — 2018. — Vol. 59 (4). — P. 471—473.
39. Yancey D. *Tuberculosis*. — Minneapolis: Twenty First Century Books, 2001. — 128 p.
40. Zamoyski A. *Chopin: a new biography*. — New York: Doubleday, 1980. — 416 p.

В. І. БЕРЕЗУЦЬКИЙ¹, М. С. БЕРЕЗУЦЬКА²

¹ Дніпровський державний медичний університет

² Дніпропетровська академія музики імені Михайла Глінки, Дніпро

Ятрогенна депресія: випадок Фредеріка Шопена

Психологічні розлади, спричинені необдуманими словами лікаря, трапляються не рідше, ніж побічні ефекти лікарських препаратів. Ятрогенні депресії як наслідок етичних і психологічних помилок лікарів були, є і будуть завжди. Зменшити їх частоту можна лише шляхом вдосконалення підготовки лікарів у галузі медичної етики та психології. Аналіз клінічного випадку, який ґрунтується на історії хвороби відомої людини, є ефективним педагогічним інструментом у даних дисциплінах. Мета дослідження — проаналізувати клінічний випадок відомого польського композитора Фредеріка Шопена. Порівняльний аналіз об'єктивних дій лікарів та суб'єктивних оцінок їх дій пацієнтом проведено на підставі листів Фредеріка Шопена і Жорж Санд, а також праць найавторитетніших біографів композитора. Такий підхід дає змогу побачити лікарів очима пацієнта. Восени 1838 року у Шопена під час його відпочинку разом із Жорж Санд на Майорці місцеві лікарі діагностували туберкульоз легень. Під час консилиуму лікарі припустилися серйозної етичної помилки. Вони проігнорували фізіофобію пацієнта і повідомили йому про діагноз і несприятливий прогноз у досить цинічній манері. Шопен писав: «Один (лікар) сказав, що я вже помер, другий — що я помираю, третій — що я помру». Шопен сприйняв діагноз туберкульозу як «смертний вирок», в результаті чого у нього розвинулась ятрогенна депресія. Всі попередні та подальші лікарі Шопена використовували мудрішу тактику: вони призначали відповідне туберкульозу легень лікування, однак діагноз при цьому не озвучували. Аналіз історії хвороби Шопена показав ефективність цієї тактики: незважаючи на неухильно прогресуючий перебіг захворювання, Шопен прожив ще 10 років після майорського епізоду. Випадок Шопена демонструє типові етичні та психологічні проблеми лікарів при інформуванні пацієнта про небезпечний діагноз з несприятливим прогнозом, а також тактику створення доброзичливих стосунків між лікарем і пацієнтом.

Ключові слова: ятрогенна депресія, історія хвороби Фредеріка Шопена, медична етика.

В. И. БЕРЕЗУЦКИЙ¹, М. С. БЕРЕЗУЦКАЯ²

¹ Днепропетровский государственный медицинский университет

² Днепропетровская академия музыки имени Михаила Глинки, Днепр

Ятрогенная депрессия: случай Фредерика Шопена

Психологические расстройства, вызванные необдуманными словами врача, встречаются не реже, чем побочные эффекты лекарственных препаратов. Ятрогенные депрессии, вызванные этическими и психологическими ошибками врачей, были, есть и будут всегда. Уменьшить их частоту можно лишь путем совершенствования подготовки врачей в области медицинской этики и психологии. Анализ клинического случая, основанный на истории болезни известного человека, является эффективным педагогическим инструментом в данных дисциплинах. Цель настоящего исследования — проанализировать клинический случай известного польского композитора Фредерика Шопена. Сравнительный анализ объективных действий врачей и субъективных оценок их действий пациентом проведен на основе писем Фредерика Шопена и Жорж Санд, а также работ наиболее авторитетных биографов композитора. Такой подход позволяет увидеть врачей глазами пациента. Осенью 1838 года у Шопена во время его отдыха с Жорж Санд на Майорке местные врачи диагностировали туберкулез легких. Во время консилиума врачи допустили серьезную этическую ошибку. Они проигнорировали фтизиофобию пациента и сообщили Шопену о диагнозе и неблагоприятном прогнозе в весьма циничной манере. Шопен писал: «Один (врач) сказал, что я уже умер, второй — что я умираю, третий — что я умру». Шопен воспринял диагноз туберкулеза как «смертный приговор», в результате чего у него развилась ятрогенная депрессия. Все предыдущие и последующие врачи Шопена использовали более мудрую тактику: они предписывали соответствующее диагнозу туберкулеза легких лечение, однако сам диагноз при этом не озвучивали. Анализ истории болезни Шопена показал эффективность этой тактики: несмотря на неуклонно прогрессирующее течение заболевания, Шопен прожил еще 10 лет после майорского эпизода. Случай Шопена демонстрирует типичные этические и психологические проблемы врачей при информировании пациента об опасном диагнозе с неблагоприятным прогнозом, а также тактику создания доброжелательных отношений между врачом и пациентом.

Ключевые слова: ятрогенная депрессия, история болезни Фредерика Шопена, медицинская этика.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Березуцкий И. В., Березуцкая М. С. Ятрогенная депрессия: случай Фредерика Шопена // Украинский неврологический журнал. — 2021. — № 3—4. — С. 61—71. <http://doi.org/10.30978/UNJ2021-3-61>.

Березуцкий В. И., Березуцкая М. С. Ятрогенная депрессия: случай Фредерика Шопена. Украинский неврологический журнал. 2021;3—4:61-71. <http://doi.org/10.30978/UNJ2021-3-61>.

Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

Статті публікуються українською 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
- 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 — не менше 1800 знаків.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word без табуляторів і службових символів усередині. Кожна таблиця повинна мати заголовки 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 англомовного 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://https://translit.net>. 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:

03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3

E-mail: vitapol3@gmail.com