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

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

Український неврологічний журнал

Рецензоване науково-практичне спеціалізоване видання

Ukrainian neurological journal

Peer-Reviewed Scientific and Practical Specialized Journal

Когнітивні порушення після кардіохірургічних втручань

МРТ-маркери прогресування розсіяного склерозу та якості життя хворих

Клініко-діагностичний алгоритм прогресуючих м'язових дистрофій

www.ukrneuroj.com.ua
№ 1—2 // 2022
www.vitapol.com.ua
ВІТ-А-ПОЛ
ВИДАВНИЧА ГРУПА

ISSN 1998-4235 (Print)
ISSN 2522-1183 (Online)
DOI: http://doi.org/10.30978/UNJ

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

Український неврологічний журнал

№ 1—2 (62—63)
2022

Рецензоване науково-практичне спеціалізоване видання
Peer-Reviewed Scientific and Practical Specialized journal

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»
2022

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

Український неврологічний журнал

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 № 13ВР від 11.06.2022 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. 7,44

Замовлення № 0122N

Наклад — 500 прим.

Формат 60 × 84/8

Папір офсетний, безкислотний ♾

Друк офсетний

Підписано до друку 22.06.2022 р.

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

ОГЛЯДИ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

ДО УВАГИ АВТОРІВ

ISSN 1998-4235 (Print) • ISSN 2522-1183 (Online)
Український неврологічний журнал.— 2022.— № 1—2.— С. 5—11.
DOI: https://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-5
УДК 616.12-008.313.2:159.95(048.8)

К. В. АНТОНЕНКО [1, 2], Ю. В. ФЛОМІН [3], А. В. АНТОНЕНКО [1],
Л. О. ВАКУЛЕНКО [2], Л. І. СОКОЛОВА [1]

[1] Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ
[2] КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва»
[3] МЦ «Універсальна клініка „Оберіг"», Київ

Фібриляція передсердь як чинник ризику когнітивних розладів. Огляд літератури

Фібриляція передсердь (ФП) та когнітивні розлади (КР) на сьогоднішній день є поширеною проблемою, особливо серед осіб похилого віку. Численні дослідження останніх років демонструють взаємозв'язок між ФП та КР, зокрема з деменцією. З огляду на збільшення поширеності ФП з віком і постаріння населення прогнозують, що кількість осіб з КР зростатиме.

До основних патогенетичних чинників, що відіграють роль у розвитку КР при ФП, належать вогнищеві ураження (макро- та мікроінфаркти, мікрокрововиливи), гіпоперфузія головного мозку та системна запальна реакція. Безсимптомні (приховані, або «німі») інфаркти головного мозку, що є випадковою знахідкою під час проведення нейровізуалізації, трапляються частіше, ніж маніфестні церебральні інсульти, й асоціюються з КР. У пацієнтів з ФП їх виявляють частіше, ніж в осіб без ФП, тому, на думку багатьох дослідників, ФП є вагомим чинником їхнього виникнення.

Деменції, КР та старінню головного мозку можна запобігти. Для збереження здоров'я мозку найбільше значення мають здоровий спосіб життя (особливо здорове харчування, достатня фізична активність та нормальна маса тіла) і правильне лікування захворювань, які належать до судинних чинників ризику (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіперхолестеринемія та ФП). Є дані, що вчасно призначена антикоагулянтна терапія у пацієнтів з ФП може знизити ризик розвитку КР. Останні дослідження демонструють перевагу прямих пероральних антикоагулянтів над варфарином щодо профілактики розвитку КР у пацієнтів з ФП. Перспективними напрямами досліджень є вивчення нових (зокрема генетичних) біомаркерів високого ризику КР, порівняння прямих пероральних антикоагулянтів для визначення оптимальної профілактики КР, підвищення прихильності пацієнтів до терапії, застосування нефармакологічних стратегій для підтримки синусового ритму.

Ключові слова: фібриляція передсердь, когнітивні розлади, деменція, антикоагулянтна терапія, прямі пероральні антикоагулянти, чинники ризику.

Фібриляція передсердь (ФП) є найпоширенішою аритмією у медичній практиці, що зумовлено значною смертністю, погіршенням функціонального стану та зниженням якості життя [1]. Поширеність ФП зростає з віком і становить 3—4 % серед пацієнтів віком 60—70 років та близько 20 % серед осіб віком понад 85 років [53, 68]. З огляду на збільшення частоти ФП з віком і постаріння населення прогнозують, що кількість осіб з ФП у Європі до 2060 р. зросте до 17,9 млн [39]. В осіб з ФП ризик мозкового інсульту у 5 разів вищий, ніж у в осіб аналогічного віку без ФП [25, 43]. Ризик пов'язаного з ФП інсульту зростає з 1,5 % у пацієнтів віком 50—59 років до 23,5 % в осіб віком 80—89 років [67]. Інсульт — важливий чинник ризику та предиктор когнітивних розладів (КР).

Із постарінням населення також пов'язана деменція. Згідно з оцінками дослідження Глобального тягаря захворювань (Global Burden of Disease (GBD)), у 2019 р. у світі було 57,4 млн осіб з деменцією, а до 2050 року їхня кількість збільшиться до 152,8 млн. В Україні кількість осіб з деменцією у 2019 р. була понад 650 тис., а до 2050 року — сягне 1 млн [19].

Виявлено багато чинників ризику деменції, зокрема серцево-судинні чинники ризику, такі як гіпертонія, цукровий діабет, тютюнокуріння та інсульт [3]. Показано, що судинні чинники ризику

Стаття надійшла до редакції 4 березня 2022 р.

Антоненко Катерина Володимирівна, к. мед. н.,
доцент кафедри неврології
http://orcid.org/0000-0002-1936-5451
E-mail: kate.v.antonenko@gmail.com

відіграють певну роль у розвитку не лише судинної деменції, а й хвороби Альцгеймера [11]. Фібриляція передсердь поєднує багато чинників ризику з когнітивними порушеннями та деменцією. Понад 20 років тому у звіті про популяційне дослідження A. Ott та співавт. вперше повідомили про значущі асоціації між ФП і деменцією, незалежно від попередньої історії інсульту [50]. Для такого зв'язку запропоновано кілька потенційних механізмів (гіпоперфузія головного мозку, системна запальна реакція, церебральна атрофія та спільні чинники ризику). Крім того, продемонстровано, що молодший вік діагностики ФП, то вищий ризик розвитку деменції [7]. Розвитку деменції та швидкому постарінню головного мозку можна запобігти насамперед за допомогою здорового способу життя (особлива увага — здоровому харчуванню, достатній фізичній активності та нормальній масі тіла) та контролю судинних чинників ризику (артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, гіперхолестеринемії). Не менш важливим є призначення антикоагулянтної терапії для вторинної профілактики інсульту.

Розвиток знань щодо взаємозв'язку між фібриляцією передсердь та когнітивними розладами протягом останніх 30 років

Перші роботи, присвячені вивченню питання взаємозв'язку між ФП та КР, опубліковано у 1997 р. У них отримано суперечливі результати [14, 49, 50]. Протягом наступного десятиліття (2000—2010) опубліковано понад 10 праць, що стосуються дослідження цієї проблеми [60]. Автори чотирьох праць повідомили про відсутність різниці при оцінці когнітивних здібностей у пацієнтів з/без ФП на момент обстеження [51, 57] чи за період спостереження за пацієнтами (від 12 місяців до 9 років) [45, 51, 52, 57]. З іншого боку, прямо пропорційний зв'язок доведено в дослідженнях з кумулятивною часткою понад 40 тис. пацієнтів (що в 9 разів переважає сукупний розмір вибірки всіх досліджень з негативними результатами спостереження) [4, 7, 9, 12, 15, 36, 64]. Аналіз даних 37 025 пацієнтів (середній вік — 60,6 року) з бази даних проспективного дослідження Intermountain Heart Collaborative Study з 5-річним періодом спостереження за пацієнтами щодо розвитку ФП та деменції виявив асоціацію ФП з усіма типами деменції, зокрема з хворобою Альцгеймера, найвиразніший зв'язок — у віковій групі пацієнтів < 70 років [7].

У 2010—2021 рр. кількість досліджень збільшувалася. Переважали мультицентрові дослідження. Так, за даними аналізу проспективних мультицентрових досліджень ONTAGRET і TRANSCEND (n = 31 506, період спостереження — 56 міс) у пацієнтів з ФП (n = 3068) частіше відзначали розвиток КР (n = 526; відносний ризик (ВР) 1,14 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,03—1,26), деменції (n = 299; ВР 1,30 (95 % ДІ 1,14—1,49)) та втрату здатності до самообслуговування (n = 356; ВР 1,35 (95 % ДІ 1,19—1,54)) порівняно з особами без ФП [46]. Пацієнти з ФП мають статистично значуще вищий ризик розвитку КР незалежно від наявності інфаркту головного мозку в анамнезі. Такого висновку дійшли у великому метааналізі, який об'єднав ретроспективні вибірки пацієнтів (21 дослідження, n = 89 907) (ВР 1,34 (95 % ДІ 1,13—1,58)). Окрім того, виявлено значне збільшення ризику розвитку деменції на тлі ФП (ВР 1,38 (95 % ДІ 1,22—1,56)) [31]. Недавно опублікований в журналі «Stroke» метааналіз (14 досліджень, n = 14 360) продемонстрував підвищений ризик розвитку КР у пацієнтів з перенесеним інсультом в анамнезі та наявною ФП (ВР когнітивних порушень — 1,60 (95 % ДІ 1,20—2,14), ВР деменції — 3,11 (95 % ДІ 2,05—4,73)) [37]. В азійській популяції також установлено схожі закономірності: при вивченні бази даних великої страхової компанії (n = 332 665) у 29 012 пацієнтів з ФП зафіксували вищий ризик розвитку деменції (ВР 1,42 (95 % ДІ 1,40—1,45)) з коригуванням на такі показники, як вік, стать, інші захворювання та прийом лікарських препаратів [42]. Цікаві дані отримано у дослідженні Atherosclerosis Risk in Communities (n = 12 515, середній вік — 56,9 року), яке тривало понад 20 років (з 1990—1992 до 2011—2013). Розвиток ФП і деменції відзначено у 2106 та 1157 пацієнтів відповідно. Після коригування з урахуванням чинників ризику серцево-судинних захворювань, установлено, що зниження глобальної когнітивної функції було швидшим у пацієнтів з ФП (зниження Z-score на 0,115 порівнянно з пацієнтами без ФП (95 % ДІ 0,014—0,215) [8]. Набір пацієнтів у дослідження Atherosclerosis Risk in Communities у подальшому було продовжено. Недавно опубліковані дані щодо взаємозв'язку між ризиком розвитку деменції після перенесеного ішемічного інсульту залежно від його тяжкості за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (NIHSS) та кількістю інсультів в анамнезі [38]. Порівняно з особами без інсульту в анамнезі ризик розвитку деменції був найбільшим у пацієнтів, які перенесли два інсульти або більше середньої тяжкості (NIHSS — 11—15 балів) чи тяжких (NIHSS ≥ 16 балів) (ВР 6,68 (95 % ДІ 3,77—11,83)), менший ризик (ВР 3,48 (95 % ДІ 2,5—4,76)) — у тих, хто переніс два інсульти або більше малих (NIHSS ≤ 5 балів) чи легкої тяжкості (NIHSS 6—10 балів), ще менший ризик (ВР 3,47 (95 % ДІ 2,23—5,40)) — у пацієнтів після одного інсульту середньої тяжкості або тяжкого, найменший ризик — у хворих після одного інсульту малого або легкої тяжкості (ВР 1,76 (95 % ДІ 1,49—2,00)) [38].

В іншому проспективному спостереженні 10 308 осіб віком від 45 до 85 років частота розвитку деменції (5,5 %) була вищою у пацієнтів з ФП порівняно з особами без цього порушення серцевого ритму (ВР 1,87 (95 % ДІ 1,37—2,55)), а темп розвитку КР, який виявляли за допомогою батареї когнітивних тестів, корелював з тривалістю анамнезу ФП ($p = 0,01$) [61]. У роботі, присвяченій оцінці окремих когнітивних доменів учасників Фремінгемського дослідження без наявності в анамнезі інсульту і деменції ($n = 2682$, середній вік — 72 роки, 4 % з ФП), у всіх пацієнтів з ФП відзначено зниження уваги, а у пацієнтів чоловічої статі — погіршення абстрактного мислення та виконавчих функцій [48]. Чи є ФП чинником ризику розвитку хвороби Альцгеймера, відомо менше. Недавній метааналіз (6 досліджень, $n = 56\,370$, період спостереження — від 3 до 25 років) виявив підвищений ризик розвитку хвороби Альцгеймера на тлі ФП [56]. Отже, епідеміологічні дані доводять, що ФП є незалежним чинником розвитку КР, зокрема деменції.

Патогенез розвитку когнітивних розладів на тлі фібриляції передсердь

До потенційних механізмів розвитку деменції у пацієнтів з ФП належать цереброваскулярні чинники (макро- та мікроінфаркти, мікрокрововиливи), гіпоперфузія мозку (первинна, пов'язана з ФП, та вторинна, пов'язана із серцевою недостатністю), нейродегенерація (первинна, пов'язана з ФП, віддалена, вторинна щодо мозкових інфарктів) та інші чинники (ендотеліальна дисфункція, запалення, підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єра) [44]. H.-C. Diener серед потенційних механізмів, які лежать в основі розвитку КР і асоційовані з ФП, виділяє взаємозв'язок між цими патологіями, наслідковий зв'язок та механізм епіфеномену [10] (таблиця).

Кардіогенна емболія зумовлює 20—30 % інфарктів головного мозку і вважається однією з провідних причин ішемічних уражень головного мозку [32]. Кардіоемболічний інсульт асоціюється не лише з гіршими результатами лікування, зокрема з вищим ризиком смерті або інвалідності порівняно з іншими підтипами ішемічних інсультів [2, 21], а і з високим ризиком розвитку постінсультних КР [40]. Однак кардіоемболічний інсульт — це лише верхівка айсберга.

Безсимптомні (приховані, німі) інфаркти головного мозку, які виявляють під час проведення нейровізуалізації, за наявності ФП трапляються частіше, ніж маніфестні інсульти, асоційовані з КР, і, на думку багатьох дослідників, є вирішальним чинником їхнього виникнення [18, 58]. За даними системного огляду з проведенням метааналізу когортних досліджень з описом окремих серій випадків, ризик розвитку безсимптомних інфарктів головного мозку на тлі ФП збільшувався в 2,2—7,2 разу [30]. В окрему групу можна виділити мікроінфаркти, які виявляють лише за допомогою високопольних магнітно-резонансних томографів. Вони також пов'язані з розвитком КР [65]. ФП є також незалежним чинником розвитку таких церебральних мікроінфарктів [66].

Відсутність ритмічних скорочень лівого шлуночка в разі ФП може сприяти невеликому зниженню серцевого викиду та опосередковано призвести до хронічної гіпоперфузії головного мозку і, як наслідок, до розвитку КР [5]. Знижений серцевий викид за відсутності клінічної серцевої недостатності асоційований зі зниженням церебрального мозкового кровотоку у людей похилого віку, особливо з кровопостачанням скроневих часток головного мозку [28], що своєю чергою пов'язано з розвитком деменції, зокрема хвороби Альцгеймера [27].

Фібриляція передсердь є індуктором вивільнення С-реактивного білка та прозапальних цитокінів (інтерлейкінів (ІЛ)-2, ІЛ-6 та ІЛ-8, а також фактора некрозу пухлин α) [20]. У когортному проспективному дослідженні у 373 пацієнтів з ФП, за якими спостерігали протягом 3 років, окрім віку і артеріальної гіпертензії, незалежними предикторами розвитку ішемічного інсульту були підвищені рівні фактора некрозу пухлини α (ВР 2,81 (95 % ДІ 1,80—3,70), $p = 0,0001$), ІЛ-6 (ВР 2,43 (95 % ДІ 1,78—3,05), $p = 0,0001$) та фактора Віллебранда (ВР 3,69 (95 % ДІ 1,96—4,53), $p = 0,0001$) [55]. Щодо генетичних мутацій є повідомлення про взаємозв'язок між геном PITX2 та деменцією у пацієнтів з ФП, але для підтвердження цього необхідно провести більші дослідження [59].

Таблиця

Потенційні механізми, які лежать в основі розвитку когнітивних розладів на тлі фібриляції передсердь (10)

Взаємозв'язок	Генетична схильність до деменції та ФП Спільні чинники ризику (вік, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет)
Наслідковий зв'язок	Клінічний інсульт Приховані/німі (макро) інфаркти головного мозку, виявлені під час нейровізуалізації Церебральні мікроінфаркти, спричинені: • мікроемболією; • ФП-асоційованим протромботичним станом; • ФП-індукованими нейроендокринними змінами (наприклад, мозковий натрійуретичний пептид); • гіпоперфузією; • запаленням Знижений мозковий кровотік
Епіфеномен	Лікування ФП (наприклад, β-блокаторами) спричиняє когнітивні порушення

Цікаві результати отримали S. Knecht та співавт. при обстеженні 533 пацієнтів (з них 16 % з ФП, середній вік — (60 ± 12) років, без інфаркту головного мозку в анамнезі). За даними 3 Тл магнітно-резонансної томографії головного мозку, у пацієнтів з ФП виявлене статистично значуще зменшення об'єму гіпокампа [36]. В іншому дослідженні з участю 4251 пацієнта (середній вік — (76 ± 5) років, 330 пацієнтів з ФП) без діагнозу «деменція» наявність ФП асоціювалася зі зменшенням об'єму головного мозку, найвиразнішим у пацієнтів з тривалим перебігом аритмії та з її формою, що персистує, порівняно з пароксизмальною формою [63]. Ці дані підтверджено в дослідженні Framingham Offspring (n = 2144, середній вік — (61,8 ± 9,3) року, 3,4 % пацієнтів з ФП). Наявність ФП також асоціювалася з меншим об'ємом головного мозку загалом та об'ємом лобних і скроневих часток. Після коригування на чинники судинного ризику та наявність гена *APOE4,* залишився взаємозв'язок між ФП та об'ємом лобних часток [54].

Профілактика когнітивних розладів та деменції у пацієнтів з фібриляцією передсердь

Згідно з чинними рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів (ESC, 2020), рішення щодо призначення антикоагулянтів у разі підтвердження діагнозу ФП приймають на підставі оцінки ризику інсульту чи системних емболій за шкалою CHA2DS2-VASc [22]. Інтегрований підхід до ведення пацієнта з ФП має ґрунтуватися на схемі «ABC» (Atrial fibrillation Better Care — краща медична допомога при ФП), що містить три основних елементи: A (Anticoagulation/Avoid stroke) — антикоагулянтна терапія/профілактика інсульту, B (Better symptom management) — кращий контроль симптомів, C (Cardiovascular and Comorbidity optimization) — оптимізація лікування серцево-судинних та інших коморбідних захворювань [22]. Для вторинної профілактики інсульту, системної емболії та інших судинних подій слід віддавати перевагу прямим пероральним антикоагулянтам (ПОАК) перед антагоністами вітаміну К (АВК) [22, 26, 35]. В інструкції до препарату профілактика КР не є показанням для призначення антикоагулянтної терапії у пацієнтів з ФП, але з огляду на зазначений взаємозв'язок вчасно призначена антикоагулянтна терапія сприятиме профілактиці розвитку КР та деменції.

Питання профілактики КР є важливим і актуальним. У рекомендаціях Європейської асоціації серцевого ритму (EHRA, 2021) та ESC (2020) містяться розділи, присвячені когнітивній дисфункції у пацієнтів з ФП. Обнадійливі результати досліджень свідчать про те, що застосування ПОАК пов'язане зі зниженням ризику розвитку КР, зокрема деменції [16, 33, 34, 61, 62]. ПОАК та варфарин, імовірно, характеризуються схожою ефективністю щодо зниження ризику КР, слід ураховувати, що незначний час міжнародного нормалізованого відношення у терапевтичному діапазоні у пацієнтів, які приймають варфарин, асоційований з деменцією [6, 47, 62]. Ретроспективні дані аналізу 444 106 осіб з ФП без попереднього діагнозу деменції зі Шведського регістру пацієнтів продемонстрували, що пацієнти, які отримували антикоагулянтну терапію на початку спостереження, мали на 29 % нижчий ризик розвитку деменції, ніж ті, хто не отримував антикоагулянтів (ВР 0,71 (95 % ДІ 0,68—0,74)), та на 48 % нижчий ризик під час лікування (ВР 0,52 (95 % ДІ 0,50—0,55)) [17]. Пряме порівняння ПОАК і АВК не продемонструвало жодних відмінностей (ВР 0,97 (95 % ДІ—0,67—1,40)) [17]. Аналіз усіх пацієнтів з ФП з бази даних Національної страхової компанії Тайваню за 2012—2016 рр. (n = 12 068) продемонстрував, що застосування ПОАК є ефективнішим порівняно з терапією варфарином щодо зниження ризику розвитку деменції (p = 0,0285), особливо у пацієнтів віком 65—74 роки з високим ризиком розвитку інсульту [24]. Схожі результати отримано в недавно опублікованому азійському дослідженні, метою якого було порівняти ризик розвитку деменції у пацієнтів з ФП, які отримували лікування варфарином (n = 25 948) або різними ПОАК (n = 46 898, з них 17 193 — ривароксабан, 9882 — дабігатран, 11 992 — апіксабан, 7831 — едоксабан). При аналізі підгруп виявлено, що застосування всіх ПОАК асоціювалося з меншим ризиком розвитку деменції, ніж використання варфарину, особливо у пацієнтів віком від 65 до 74 років (ВР 0,815 (95 % ДІ 0,709—0,936)) та осіб з інсультом в анамнезі (ВР 0,891 (95 % ДІ 0,820—0,968)). При порівнянні окремих ПОАК з варфарином едоксабан асоціювався з меншим ризиком деменції (ВР 0,830 (95 % ДІ 0,740—0,931)) [41]. У деяких роботах наголошено, що для пацієнтів з деменцією та ФП прихильність до антикоагулянтної терапі може бути підвищена завдяки призначенню ПОАК, який приймають один раз на добу, застосуванню спеціальних коробочок для розподілу препаратів на тиждень, календарним упаковкам, а також допомозі родичів [13]. Останні дослідження демонструють, що проведення катетерної абляції сприяє поліпшенню когнітивних функцій за Монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій через рік після процедури [29], а ризик розвитку деменції зменшується на 56 % [23].

Висновки

Фібриляція передсердь є одним з найвагоміших чинників ризику розвитку не лише ішемічного мозкового інсульту, а і КР, зокрема деменції. Потенційні механізми, які лежать в основі розвитку КР за наявності ФП, є мультимодальними. До основних патогенетичних чинників впливу ФП на формування КР відносять кардіогенну емболію, гіпоперфузію головного мозку та системну запальну реакцію. Застосування пероральних антикоагулянтів знижує ризик розвитку КР і деменції. Сучасні дослідження продемонстрували переваги ПОАК перед варфарином щодо профілактики деменції. Перспективними напрямами досліджень є вивчення нових (зокрема генетичних) біомаркерів для виявлення пацієнтів з високим ризиком КР та його зниження, а також порівняння ефективності окремих ПОАК та їхніх комбінацій з іншими лікарськими засобами для визначення оптимальних стратегій запобігання КР.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — К. А., Ю. Ф., А. А., Л. В.; збір та опрацювання матеріалу — К. А., Ю. Ф., А. А.; написання тексту — К. А., А. А.; редагування — Ю. Ф., Л. В., Л. С.

Література

1. Andrade J., Khairy P., Dobrev D., Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms // Circ. Res. — 2014. — Vol. 114 (9). — P. 1453—1468. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303211.
2. Arboix A., Alió J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis // Curr. Cardiol. Rev. — 2010. — Vol. 6 (3). — P. 150—161. doi: 10.2174/157340310791658730.
3. Baumgart M., Snyder H. M., Carrillo M. C. et al. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective // Alzheimers Dement. — 2015. — Vol. 11 (6). — P. 718—726. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.016.
4. Bilato C., Corti M. C., Baggio G. et al. Prevalence, functional impact, and mortality of atrial fibrillation in an older Italian population (from the Pro.V. A. study) // Am. J. Cardiol. — 2009. — Vol. 104 (8). — P. 1092—1097. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.05.058.
5. De Bruijn R. F., Portegies M. L., Leening M. J. et al. Subclinical cardiac dysfunction increases the risk of stroke and dementia: the Rotterdam Study // Neurology. — 2015. — Vol. 84 (8). — P. 833—840. doi: 10.1212/WNL.0000000000001289.
6. Bunch T. J., May H. T., Bair T. L. et al. Atrial fibrillation patients treated with long-term warfarin anticoagulation have higher rates of all dementia types compared with patients receiving long-term warfarin for other indications // J. Am. Heart Assoc. — 2016. — Vol. 5 (7). — e003932. doi: 10.1161/JAHA.116.003932.
7. Bunch T. J., Weiss J. P., Crandall B. G. et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia // Heart Rhythm. — 2010. — Vol. 7 (4). — P. 433—437. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.12.004.
8. Chen L. Y., Norby F. L., Gottesman R. F. Association of atrial fibrillation with cognitive decline and dementia over 20 years: The ARIC-NCS (Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study) // J. Am. Heart Assoc. — 2018. — Vol. 7 (6). — e007301. doi: 10.1161/JAHA.117.007301.
9. Debette S., Bauters C., Leys D. et al. Prevalence and determinants of cognitive impairment in chronic heart failure patients // Congest. Heart Fail. — 2007. — Vol. 13 (4). — P. 205—208. doi: 10.1111/j.1527-5299.2007.06612.x.
10. Diener H. C., Hart R. G., Koudstaal P. J., Lane D. A., Lip G. Y. H. Atrial fibrillation and cognitive function: JACC review topic of the week // J. Am. Coll. Cardiol. — 2019. — Vol. 73 (5). — P. 612—619.
11. Duron E., Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia // Vasc. Health Risk Manag. — 2008. — Vol. 4 (2). — P. 363—381. doi: 10.2147/vhrm.s1839.
12. Elias M. F., Sullivan L. M., Elias P. K. et al. Atrial fibrillation is associated with lower cognitive performance in the Framingham offspring men // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. — 2006. — Vol. 15 (5). — P. 214—222. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2006.05.009.
13. Emren S. V., Şenöz O., Bilgin M. et al. Drug adherence in patients with nonvalvular atrial fibrillation taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Turkey: NOAC-TR // Clin. Appl. Thromb. Hemost. — 2018. — Vol. 24 (3). — P. 525—531. doi: 10.1177/1076029617693940.
14. Farina E., Magni E., Ambrosini F. et al. Neuropsychological deficits in asymptomatic atrial fibrillation // Acta Neurol. Scand. — 1997. — Vol. 96 (5). — P. 310—316.
15. Forti P., Maioli F., Pisacane N. et al. Atrial fibrillation and risk of dementia in non-demented elderly subjects with and without mild cognitive impairment (MCI) // Arch. Gerontol. Geriatr. — 2007. — Vol. 44 (suppl. 1). — P. 155—165. doi: 10.1016/j.archger.2007.01.023.
16. Friberg L., Andersson T., Rosenqvist M. Less dementia and stroke in low-risk patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulation // Eur. Heart. J. — 2019. — Vol. 40 (28). — P. 2327—2335. doi: 10.1093/eurheartj/ehz304.
17. Friberg L., Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation // Eur. Heart J. — 2018. — Vol. 39 (6). — P. 453—460. doi: 10.1093/eurheartj/ehx579.
18. Gaita F., Corsinovi L., Anselmino M. et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function // J. Am. Coll. Cardiol. — 2013. — Vol. 62 (21). — P. 1990—1997. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.074.
19. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // Lancet. Public Health. — 2022S2468—2667 (21)00249—8. doi: 10.1016/S2468-2667 (21)00249-8.
20. Guo Y., Lip G. Y., Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. — 2012. — Vol. 60 (22). — P. 2263—2270. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.063.
21. Henninger N., Goddeau R. P., Karmarkar A. et al. Atrial fibrillation is associated with a worse 90-day outcome than other cardioembolic stroke subtypes // Stroke. — 2016. — Vol. 47. — P. 1486—1492. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012865.
22. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al., ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the EACTS: The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the ESC developed with the special contribution of the EHRA of the ESC // Eur. Heart J. — 2021. — Vol. 42 (5). — P. 373—498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
23. Hsieh Y. C., Chen Y. Y., Chien K. L. et al. Catheter ablation of atrial fibrillation reduces the risk of dementia and hospitalization during a very long-term follow-up // Int. J. Cardiol. — 2020. — Vol. 304. — P. 75—81. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.12.016.
24. Hsu J. Y., Liu P. P., Liu A. B. et al. Lower risk of dementia in patients with atrial fibrillation taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a nationwide population-based cohort study // J. Am. Heart Assoc. — 2021. — Vol. 10 (5). — e016437. doi: 10.1161/JAHA.120.016437.
25. January C. T., Wann L. S., Alpert J. S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // J. Am. Coll. Cardiol. — 2014. — Vol. 64 (21). — P. e1—76. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
26. January C. T., Wann L. S., Calkins H. et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the // Heart Rhythm. — Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons // Circulation. — 2019. — Vol. 140 (2). — P. e125-e151. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665.
27. Jefferson A. L., Beiser A. S., Himali J. J. et al. Low cardiac index is associated with incident dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study // Circulation. — 2015. — Vol. 131 (15). — P. 1333—1339. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012438.
28. Jefferson A. L., Liu D., Gupta D. K. et al. Lower cardiac index levels relate to lower cerebral blood flow in older adults // Neurology. — 2017. — Vol. 89 (23). — P. 2327—2334. doi: 10.1212/WNL.0000000000004707.

29. Jin M.N., Kim T.H., Kang K.W. et al. Atrial fibrillation catheter ablation improves 1-year follow-up cognitive function, especially in patients with impaired cognitive function // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. — 2019. — Vol. 12 (7). — e007197. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007197.
30. Kalantarian S., Ay H., Gollub R.L. et al. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis // Ann. Intern. Med. — 2014. — Vol. 161 (9). — P. 650—658. doi: 10.7326/M14-0538.
31. Kalantarian S., Stern T.A., Mansour M., Ruskin J.N. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis // Ann. Intern. Med. — 2013. — Vol. 158 (5 Pt 1). — P. 338—346. doi: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007.
32. Kamel H., Healey J.S. Cardioembolic Stroke // Circ. Res. — 2017. — Vol. 120 (3). — P. 514—526. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308407.
33. Kim D., Yang P.S., Yu H.T. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a population-based cohort // Eur. Heart J. — 2019. — Vol. 40 (28). — P. 2313—2323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz386.
34. Kim D., Yang P.S., Jang E. et al. Association of anticoagulant therapy with risk of dementia among patients with atrial fibrillation // Europace. — 2021. — Vol. 23 (2). — P. 184—195. doi: 10.1093/europace/euaa192.
35. Klijn C.J., Paciaroni M., Berge E. et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: a European Stroke Organisation guideline // Eur. Stroke J. — 2019. — Vol. 4 (3). — P. 198—223. doi: 10.1177/2396987319841187.
36. Knecht S., Oelschläger C., Duning T. et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy // Eur. Heart J. — 2008. — Vol. 29 (17). — P. 2125—2132. doi: 10.1093/eurheartj/ehn341.
37. Kokkinidis D.G., Zareifopoulos N., Theochari C.A. Association between atrial fibrillation and cognitive impairment in individuals with prior stroke: a meta-analysis and meta-regression analysis // Stroke. — 2020. — Vol. 51 (6). — P. 1662—1666. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027815.
38. Koton S., Pike J.R., Johansen M. et al. Association of Ischemic Stroke Incidence, Severity, and Recurrence With Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities Cohort Study // JAMA. — Neurol. — 2022. — e215080. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.5080.
39. Krijthe B.P., Kunst A., Benjamin E.J. et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060 // Eur. Heart J. — 2013. — Vol. 34. — P. 2746—2751. doi: 10.1093/eurheartj/eht280.
40. Kwok C.S., Loke Y.K., Hale R. et al. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis // Neurology. — 2011. — Vol. 76 (10). — P. 914—922. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820f2e38.
41. Lee S.R., Choi E.K., Park S.H. et al. Comparing Warfarin and 4 direct oral anticoagulants for the risk of dementia in patients with atrial fibrillation // Stroke. — 2021. — Vol. 52 (11). — P. 3459—3468. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.033338.
42. Liao J.N., Chao T.F., Liu C.J. et al. Risk and prediction of dementia in patients with atrial fibrillation — a nationwide population-based cohort study // Int. J. Cardiol. — 2015. — Vol. 15. — P. 25—30.
43. Lip G.Y., Lane D.A. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review // JAMA. — 2015. — Vol. 313 (19). — P. 1950—1962. doi: 10.1001/jama.2015.4369.
44. de Marchis G.M., Sposato L.A., Kühne M. et al. New avenues for optimal treatment of atrial fibrillation and stroke prevention // Stroke. — 2021. — Vol. 52 (4). — P. 1490—1499. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032060.
45. Marengoni A., Qiu C., Winblad B., Fratiglioni L. Atrial fibrillation, stroke and dementia in the very old: a population-based study // Neurobiol. Aging. — 2011. — Vol. 32 (7). — P. 1336—1337.
46. Marzona I., O'Donnell M., Teo K. et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies // CMAJ. — 2012. — Vol. 184 (6). — P. E329—336. doi: 10.1503/cmaj.111173.
47. Mongkhon P., Fanning L., Lau W.C.Y. et al. Oral anticoagulant and reduced risk of dementia in patients with atrial fibrillation: A population-based cohort study // Heart Rhythm. — 2020. — Vol. 17 (5 Pt A). — P. 706—713. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.01.007.
48. Nishtala A., Piers R.J., Himali J.J. et al. Atrial fibrillation and cognitive decline in the Framingham Heart Study // Heart Rhythm. — 2018. — Vol. 15 (2). — P. 166—172. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.09.036.
49. O'Connell J.E., Gray C.S., French J.M., Robertson I.H. Atrial fibrillation and cognitive function: case-control study // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1998. — Vol. 65 (3). — P. 386—389. doi: 10.1136/jnnp.65.3.386.
50. Ott A., Breteler M.M., de Bruyne M.C. et al. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study // Stroke. — 1997. — Vol. 28 (2). — P. 316—21. doi: 10.1161/01.str.28.2.316.
51. Park H., Hildreth A., Thomson R., O'Connell J. Non-valvular atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study // Age Ageing. — 2007. — Vol. 36 (2). — P. 157—163.
52. Peters R., Poulter R., Beckett N. et al. Cardiovascular and biochemical risk factors for incident dementia in the hypertension in the very elderly trial // J. Hypertens. — 2009. — Vol. 27 (10). — P. 2055—2062. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832f4f02.
53. Piccini J.P., Hammill B.G., Sinner M.F. et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993—2007 // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. — 2012. — Vol. 5 (1). — P. 85—93. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.962688.
54. Piers R.J., Nishtala A., Preis S.R. et al. Association between atrial fibrillation and volumetric magnetic resonance imaging brain measures: Framingham Offspring Study // Heart Rhythm. — 2016. — Vol. 13 (10). — P. 2020—2024. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.07.004.
55. Pinto A., Tuttolomondo A., Casuccio A. et al. Immuno-inflammatory predictors of stroke at follow-up in patients with chronic nonvalvular atrial fibrillation (NVAF) // Clin. Sci. (Lond). — 2009. — Vol. 116 (10). — P. 781—789. doi: 10.1042/CS20080372.
56. Proietti R., AlTurki A., Vio R. et al. The association between atrial fibrillation and Alzheimer's disease: fact or fallacy? A systematic review and meta-analysis // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). — 2020. — Vol. 21 (2). — P. 106—112. doi: 10.2459/JCM.0000000000000917.
57. Rastas S., Verkkoniemi A., Polvikoski T. et al. Atrial fibrillation, stroke, and cognition: a longitudinal population-based study of people aged 85 and older // Stroke. — 2007. — Vol. 38 (5). — P. 1454—1460. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.477299.
58. Rivard L., Friberg L., Conen D. et al. Atrial Fibrillation and Dementia: A Report From the AF-SCREEN International Collaboration // Circulation. — 2022. — Vol. 145 (5). — P. 392—409. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055018.
59. Rollo J., Knight S., May H.T. et al. Incidence of dementia in relation to genetic variants at PITX2, ZFHX3, and ApoE ε4 in atrial fibrillation patients // Pacing Clin. Electrophysiol. — 2015. — Vol. 38 (2). — P. 171—177. doi: 10.1111/pace.12537.
60. Sepehri Shamloo A., Dagres N., Müssigbrodt A. et al. Atrial fibrillation and cognitive impairment: new insights and future directions // Heart Lung Circ. — 2020. — Vol. 29 (1). — P. 69—85. doi: 10.1016/j.hlc.2019.05.185.
61. Singh-Manoux A., Fayosse A., Sabia S. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia // Eur. Heart J. — 2017. — Vol. 38 (34). — P. 2612—2618. doi: 10.1093/eurheartj/ehx208.
62. Søgaard M., Skjøth F., Jensen M. et al. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus Warfarin in atrial fibrillation patients and risk of dementia: a nationwide propensity-weighted cohort study // J. Am. Heart Assoc. — 2019. — Vol. 8 (11). — e011358. doi: 10.1161/JAHA.118.011358.
63. Stefansdottir H., Arnar D.O., Aspelund T. et al. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts // Stroke. — 2013. Vol. 44 (4). — P. 1020—1025. doi: 10.1161/STROKEAHA.12.679381.
64. Tilvis R.S., Kähönen-Väre M.H., Jolkkonen J. Predictors of cognitive decline and mortality of aged people over a 10-year period // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. — 2004. — Vol. 59 (3). — P. 268—274. doi: 10.1093/gerona/59.3.m268.
65. Van Veluw S.J., Shih A.Y., Smith E.E. et al. Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts // Lancet. Neurol. — 2017. — Vol. 16 (9). — P. 730—740. doi: 10.1016/S1474-4422 (17)30196-5.
66. Wang Z., van Veluw S.J., Wong A. et al. Risk factors and cognitive relevance of cortical cerebral microinfarcts in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack // Stroke. — 2016. — Vol. 47 (10). — P. 2450—2455. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012278.
67. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // Stroke. — 1991. — Vol. 22. — P. 983—988. doi: 10.1161/01.str.22.8.983.
68. Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective // Clin. Epidemiol. — 2014. — Vol. 6. — P. 213—220. doi: 10.2147/CLEP.S47385.

K. V. ANTONENKO [1, 2], Y. V. FLOMIN [3], A. V. ANTONENKO [1],
L. O. VAKULENKO [2], L. I. SOKOLOVA [1]
[1] Bogomolets National Medical University, Kyiv
[2] Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv
[3] Medical Center «Universal Clinic *Oberig*», Kyiv

Atrial fibrillation as a risk factor of cognitive impairment. Review

Atrial fibrillation (AF) and cognitive impairment (CI) are now common problems, especially among the elderly. Numerous studies in recent years demonstrated the relationship between AF and CI, including dementia. Given the increasing prevalence of AF with age and aging, the number of people with CI is prognosed to increase.

Leading pathogenetic factors that play a role in the development of CI in AF include focal lesions (macro- and microinfarctions, microhemorrhages), cerebral hypoperfusion and systemic inflammatory response. Asymptomatic (hidden, or «silent») cerebral infarcts, which are an accidental finding during neuroimaging, are more common than manifest cerebral strokes and are associated with CI. In patients with AF they are found more often than in people without AF, so, according to many researchers, AF is a significant factor in their occurrence.

It should be emphasized that CI, dementia and brain aging can be prevented. Healthy lifestyles (special attention to a healthy diet, adequate physical activity and normal body weight) and proper treatment of vascular risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia and AF are of the utmost importance for maintaining healthy brain. Recent studies have shown the advantage of direct oral anticoagulants over warfarin in preventing the development of CD in patients with AF. Promising areas of research are the study of new (including genetic) biomarkers of high risk of KR, comparison of direct oral anticoagulants to determine optimal prevention of KR, increase patient adherence to therapy, the use of non-pharmacological strategies to maintain sinus rhythm.

Keywords: atrial fibrillation, cognitive impairment, dementia, anticoagulant therapy, DOAC, risk factors.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Антоненко К. В., Фломін Ю. В., Антоненко А. В., Вакуленко Л. О., Соколова Л. І. Фібриляція передсердь як чинник ризику когнітивних розладів. Огляд літератури // Український неврологічний журнал. — 2022. — № 1—2. — С. 5—11. http://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-5.
- Antonenko KV, Flomin YV, Antonenko AV, Vakulenko LO, Sokolova LI. Atrial fibrillation as a risk factor of cognitive impairment. Review (in Urkainian). Ukrainian Neurological Journal. 2022;1—2:5-11. http://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-5.

ISSN 1998-4235 (Print) • ISSN 2522-1183 (Online)
Український неврологічний журнал.— 2022.— № 1—2.— С. 12—16.
DOI: https://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-12
УДК 615.21:616.831-005-08

О. В. КИРИЧЕНКО, С. П. МОСКОВКО

Вінницький національний медичний університет
імені М. І. Пирогова

Сучасний погляд на підходи до нейропротекторної терапії у хворих з ішемічним інсультом. Огляд літератури

Своєчасне застосування нейропротекторних агентів має запобігати або гальмувати патогенетичні механізми, що ведуть до апоптозу клітин мозку при гострій ішемії, можливо, у ядрі інфаркту, але переважно — в зоні ішемічної пенумбри. Концепція нейропротекції має достатнє теоретичне обґрунтування, проте, з огляду на існуючі результати клінічних досліджень, питання її ефективності, безпечності й оптимальних точок прикладання й надалі залишається дискутивним. Наразі два фармакологічних агенти розглядаються найчастіше як нейропротекторні засоби при ішемічному інсульті (ІІ) — Церебролізин та Едаравон (на українському фармацевтичному ринку — Ксаврон), які мають найширшу доказову базу та користуються прихильністю практичних лікарів у намаганні забезпечити потенціал відновлення функцій у післяінсультний період.

Мета — вивчити наявну доказову базу щодо результатів застосування та ефективності нейропротекторних агентів — Церебролізину та Едаравону у комплексній терапії ішемічного інсульту: вплив на результат лікування на госпітальному етапі і в середньостроковій перспективі.

Проведено пошук та аналіз за ключовими словами «ішемічний інсульт», «нейропротекція», «едаравон», «церебролізин» досліджень бази PubMed та метааналізів Кокранівської бібліотеки, опублікованих за період з 2010 до 2022 р. Критеріями відбору публікацій були наявність повного тексту або розгорнутого резюме англійською мовою.

З огляду на результати досліджень клінічні ефекти нейропротекторної терапії є значущими. Однак є повідомлення про сумнівні результати, ймовірними причинами яких можуть бути: неврахування рівня неврологічного дефіциту на момент госпіталізації, а також терапевтичного вікна для призначення лікарського засобу і режиму дозування препарату. На результат на 90-й день лікування могли впливати такі чинники, як коморбідна патологія, ускладнення госпітального періоду, а також різні підходи до реабілітаційних заходів.

Необхідно провести великі клінічні дослідження з більш продуманими критеріями відбору пацієнтів для з’ясування значення нейропротекторних засобів у комплексній інтенсивній терапії пацієнтів з ІІ.

Ключові слова: ішемічний інсульт, нейропротекція, едаравон, Церебролізин.

Інсульт посідає друге місце серед причин смерті осіб віком понад 60 років і є найчастішою причиною стійкої втрати працездатності та другою за поширеністю причиною когнітивних розладів/деменції. В розвинених країнах удосконалення профілактики, невідкладної допомоги та нейрореабілітації сприяло зменшенню тягаря інсульту за останніх 30 років, тоді як у країнах із середнім і низьким рівнем доходу рівень захворюваності та смертності від інсульту залишається високим. Також відзначено зростання захворюваності в молодших вікових групах. На частку витрат на хворих з інсультом припадає 3—7 % від загальних витрат на охорону здоров’я щорічно в країнах з високим рівнем доходу, що зумовлює величезний тягар на економіку країн [11].

Внутрішньовенний тромболізис залишається основним методом лікування ішемічного інсульту (ІІ), хоча це неідеальний метод через обмеження та ускладнення. Його використовують лише у 10 %

Стаття надійшла до редакції 23 травня 2022 р.

Кириченко Олена Володимирівна, аспірант кафедри нервових хвороб
E-mail: elenakirichenkow@gmail.com

пацієнтів, госпіталізованих у стаціонар у межах відповідного терапевтичного вікна [6].

Сучасна нейропротекторна терапія спрямована на збереження нервової тканини в зоні ядра ішемічного інсульту і, особливо — в зоні ішемічної пенумбри, що забезпечує потенціал для подальшого відновлення функцій. Потенційними мішенями для впливу нейропротекторів є ексайтотоксичність, трансмембранні потоки кальцію, активація протеаз у клітинах, апоптоз, дія вільних радикалів, запалення, а також відновлення мембран і нейромедіаторних систем [5]. Таким чином, вірогідно можна впливати на ступінь неврологічного дефіциту і відповідно перебіг та наслідки мозкового інсульту.

Триває дискусія щодо нейропротекції. За останні десятиліття ефективність і безпечність численних потенційних нейропротекторних агентів досліджено на різних тваринних моделях інсульту. Отримано не досить переконливі докази ефективності. Хоча концепція нейропротекції є теоретично обґрунтованою, результати клінічних досліджень не продемонстрували її ефективності, що зумовлює скептичне ставлення до цієї групи препаратів [3]. У клінічній практиці є нагальна потреба у пошуку нейропротекторів, які були б безпечними та ефективними у поєднанні з базовою терапією і реканалізаційними методами, поліпшували результат лікування як у гострий період захворювання, так і у відновний період, та дослідженні оптимальних точок прикладання для пацієнтів з гострим ІІ [17].

Ми проаналізували можливості застосування та ефективність нейропротекторних агентів у комплексній терапії ІІ, а також їхній вплив на результат лікування на госпітальному етапі та в середньостроковій перспективі. Проведено пошук за ключовими словами «ішемічний інсульт», «нейропротекція», «едаравон», «церебролізин» досліджень у базі PubMed та метааналізах Кокранівської бібліотеки, опублікованих за період з 2010 до 2022 р. Критеріями відбору публікацій для аналізу були наявність повного тексту або розгорнутого резюме англійською мовою.

Церебролізин

Церебролізин (EVER Neuro Pharma GmbH) — це протеолітична пептидна фракція, отримана з мозку свині, яка містить низькомолекулярні нейропептиди (10 кДа) та вільні амінокислоти, фармакодинамічні властивості яких подібні до природних нейротрофічних факторів мозку людини. Це зумовлює профілактику гострого нейронального пошкодження шляхом запобігання загибелі клітин, пригнічення утворення вільних радикалів і запалення, а також протидії ексайтотоксичності, що може також поліпшити та прискорити відновлення неврологічних функцій [10].

У численних клінічних дослідженнях отримано суперечливі результати щодо ефективності застосування Церебролізину: в одних дослідженнях клінічна значущість та ефективність препарату були порівнянні з такими плацебо, в інших виявлено очевидну користь для пацієнтів з тяжким неврологічним дефіцитом, зокрема в комбінації з тромболітичною терапією [14, 22].

Церебролізин не схвалено для використання в США, але його широко використовують у клінічній практиці у більш ніж 50 країнах, зокрема в Україні, хоча результати численних рандомізованих клінічних досліджень щодо ефективності та безпечності препарату є суперечливими [9, 20].

Підвищення ефективності лікування ІІ Церебролізином у комбінації з тромболітичною терапією доведено в дослідженні W. Lang та співавт. (2012). Пацієнтам призначали 30 мл Церебролізину внутрішньовенно щоденно, починаючи через 1 год після процедури тромболізису, протягом 10 днів. Позитивну тенденцію до прискорення відновлення відзначено на 5-й та 10-й день терапії за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)), модифікованою шкалою Ренкіна (МШР) та індексом Бартел. Найбільшу різницю зафіксували на 10-й день — 72,2 порівняно з 50,8 % у групі плацебо. Така тенденція зберігалася до 30-го дня, але була відсутня під час оцінки на 90-й день, оскільки показники основної та контрольної груп майже зрівнялися. Проте той факт, що майже половина пацієнтів досягла 0 та 1 бала за МШР через 3 міс спостереження в обох групах свідчить на користь застосування комбінації Церебролізину з альтеплазою порівняно з використанням лише тромболітичної терапії [12].

Протягом останніх двох років Церебролізин включено до клінічних рекомендацій таких організацій, як Австрійська асоціація з боротьби з інсультом (ASS, 2018), Німецьке товариство нейрореабілітації (DGNR, 2020), та в оглядах доказових даних щодо методів реабілітації пацієнтів після інсульту (EBRSR, 2020).

У дослідженнях, проведених останніми роками, відзначено позитивний вплив застосування Церебролізину в комбінації зі стандартною реабілітаційною програмою у хворих з моторними порушеннями [4]. Так, у дослідженні CARS (Cerebrolysin and Recovery After Stroke) продемонстровано ефективність застосування препарату в дозі 30 мл внутрішньовенно протягом 21 дня у хворих з порушенням моторної функції верхніх кінцівок. Пацієнтам проведено також стандартизовану реабілітаційну програму протягом 21 дня, починаючи із 72-ї години від початку інсульту. Під час оцінювання відновлення рухової функції верхніх кінцівок на 90-й день за допомогою Action Research Arm Test (ARAT) значну перевагу відзначено в групі Церебролізину порівняно з плацебо (критерій Манна—Уїтні 0,71 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,63—0,79), $p < 0,0001$) [16].

W. H. Chang та співавт. виявили користь застосування Церебролізину у пацієнтів з грубими моторними порушеннями, але не у хворих з легким та середнім ступенем порушення моторної функції [7].

У дослідженні R. M. Martinez (2017) відзначено позитивний вплив Церебролізину на зменшення спастичності за модифікованою шкалою Ешворта (Ashworth Scale), поліпшення моторики за Manual Muscle Testing (MMT) і кращу функціональну здатність за МШР у пацієнтів з моторними порушеннями. Однак не було враховано початкових показників ступеня порушення рухових функцій [14].

На сьогодні значна спільнота провідних медичних та реабілітаційних товариств (Австрія, Німеччина, Польща, Канада) прийняли чинну доказову базу щодо ефективності та корисності застосування Церебролізину в гострому періоді ішемічного інсульту і внесли його як рекомендацію у діючі гайдлайни по відновленню функцій верхньої кінцівки після інсульту. Не слід також забувати і про плюрипотентну дію Церебролізину: численні, хоча й недостатньо масштабні дослідження вказують на вплив його застосування на когнітивні та емоційні наслідки інсульту, зменшення ризику розвитку деменції тощо.

Едаравон

У 2018 р. на вітчизняному фармацевтичному ринку з'явився нейропротекторний препарат Ксаврон (Юрія-фарм). Цей препарат представлений на японському ринку з 2001 р. Едаравон включено до японських протоколів лікування, а також схвалено AHA/ASA (Американська кардіологічна асоціація і Американська асоціація з вивчення інсульту) для раннього лікування пацієнтів з мозковим інсультом [1].

Вивільнення великої кількості жиророзчинних і водорозчинних пероксильних радикалів при мозковому інсульті є одним з основним чинників судинних порушень головного мозку, пов'язаних з ішемією. Едаравон є низькомолекулярною антиоксидантною сполукою, яка взаємодіє з пероксильними радикалами, зменшуючи їхню активність. Потенційними мішенями для застосування едаравону є зменшення токсичної дії на ендотелій судин, проникності гематоенцефалічного бар'єра, зменшення достовірності набряку мозку, пригнічення міграції лейкоцитів і активності вторинного запалення. Такий механізм дії зумовлює гальмувальний вплив препарату на ранній та пізній етапи ішемічного процесу, а також захисні властивості при реперфузійному ушкодженні. При ранньому застосуванні едаравон сприяє регресу неврологічної симптоматики, прискорює відновлення і впливає на функціональний результат лікування [19].

Проведено багато масштабних рандомізованих клінічних досліджень, в яких отримано обнадійливі результати застосування едаравону у пацієнтів з гострим ІІ, зокрема у поєднанні з реперфузійними методиками.

В одному з масштабних японських ретроспективних когортних досліджень (Effect of Edaravone on Neurological Symptoms in Real World Patients With Acute Ischemic, 2019) з участю 61048 пацієнтів вивчено вплив застосування едаравону у пацієнтів з гострим ІІ під час госпітального періоду. Препарат був корисним для будь-якого підтипу інсульту. Оцінка за шкалою NIHSS при виписуванні була статистично значущо нижчою у пацієнтів, які отримували лікування едаравоном, порівняно з контрольною групою. Як відомо, значним клінічним поліпшенням вважають зниження оцінки за NIHSS на ≥ 4 балів. У цьому дослідженні поліпшення не перевищувало 1 бал.

Одне з досліджень продемонструвало, що показник NIHSS за період від госпіталізації до виписування поліпшився на 2,2 бала без лікування, що дає підставу припустити, що хоча едаравон може поліпшувати неврологічні симптоми, його клінічний вплив має деякі обмеження. Найсприятливіші результати лікування зареєстровано у найтяжчих пацієнтів (≥ 15 балів за NIHSS на момент госпіталізації). Дослідники припустили, що кращий ефект досягатиметься у разі кардіоемболічного варіанта інсульту, оскільки він зазвичай перебігає тяжче, а реперфузія після кардіоемболії є джерелом вивільнення великої кількості вільних радикалів. Меншу користь відзначено при лакунарному варіанті через меншу кількість вільних радикалів. Виявлено часозалежний ефект препарату: термін призначення едаравону прямо пропорційно корелював з результатом лікування незалежно від підтипу інсульту, але дозу препарату в дослідженні не враховували [12].

У низці досліджень виявлено безпечність та ефективність застосування едаравону у поєднанні з реканалізаційними методиками [8, 14].

У разі комбінації з тромболітичною терапією рекомбінантним тканинним активатором плазміногену (rt-PA) легше досягали швидкого відновлення кровотоку, а функціональний стан пацієнтів був статистично значущо кращим (скориговане відношення шансів (СВШ) 0,74 (95 % ДІ 0,57—0,96)) [8].

У масштабному проспективному обсерваційному дослідженні PROTECT 4.5 з участю 11 126 пацієнтів вивчали ефективність та безпечність раннього призначення едаравону (протягом перших 4,5 год від початку ІІ) у поєднанні з тромболітичною терапією та як монотерапії. В групі комбінованого лікування едаравоном і альтеплазою в дозі 0,6 мг/кг маси тіла (рекомендована доза в більшості країн — 0,9 мг/кг маси тіла) відзначено збільшення частки пацієнтів з добрим результатом лікування (початкова оцінка за NIHSS ≥ 16 балів). Рівень госпітальної смертності був значно нижчим у групі Едаравон + tPA серед пацієнтів з оцінкою за NIHSS ≥ 11 балів ($p < 0,0001$). Імовірно, кращий результат лікування отримано за рахунок зменшення частоти випадків внутрішньочерепних крововиливів (ВЧК) протягом 36 год в основній групі лікування, що сприяло зменшенню частки пацієнтів з поганим результатом лікування (5—6 балів за МШР) на 90-й день захворювання. Зменшення частоти

ВЧК також могло бути пов'язане з використанням меншої дози тромболітика [19].

Метою дослідження S. Kono та співавт. (2014) було оцінити ефективність та безпечність застосування тромболізису та едаравону у хворих старшої вікової групи (≥ 80 років). У тих, хто отримував едаравон, частіше мала місце реканалізація (61,8 %, p < 0,01), кращим був показник функціональної здатності за МШР через 3 міс (p < 0,01). Зазначена комбінація була безпечною і ефективною у хворих старечого віку (≥ 80 років). Отже, едаравон продемонстрував синергічний фармакодинамічний ефект при комбінованій терапії з rtPA щодо досягнення реканалізації та зменшення частоти випадків геморагічної трансформації у хворих старшої вікової групи.

M. B. Enomoto та співавт. проаналізували ефективність та безпечність поєднання едаравону з ендоваскулярним лікуванням при ІІ. Регресійний аналіз виявив сильний зв'язок між призначенням комбінованого лікування і кращим функціональним результатом по закінченні госпітального періоду (32,3 % — в основній групі, 25,9 % — у контрольній групі; СВШ 1,21 (95 % ДІ 1,03—1,41)). Про безпечність такої комбінації свідчила частота випадків ВЧК (відповідно 1,4 та 2,7 %; СВШ 0,55 (95 % ДІ 0,37—0,82)) і госпітальної смертності (9,9 та 17,4 %; СВШ 0,52 (95 % ДІ 0,43—0,62)) [8].

Оскільки вітчизняний аналог едаравону — Ксаврон з'явився недавно, кількість досліджень його ефективності мала. Найбільшим дослідженням в Україні є мультицентрове дослідження СТІКс (супутня терапія інсульту Ксавроном) з участю 1000 хворих. Пацієнти основної групи отримували Ксаврон у дозі 30 мг внутрішньовенно двічі на добу протягом 7—9 діб залежно від терміну клінічної стабілізації стану, пацієнти контрольної групи — стандартну терапію. Первинним показником ефективності було поліпшення свідомості за шкалою ком Глазго протягом перших 3—5 діб від початку захворювання. Частка пацієнтів з легким перебігом була статистично значущо більшою в групі Ксаврону (86,5 і 57,0 % відповідно, p < 0,001). Незважаючи на те, що частка тяжчих інсультів за NIHSS на момент госпіталізації переважала в основній групі, при оцінці по закінченні госпітального періоду результат лікування був кращим у цій групі. Відзначено зниження оцінки на (6,34 ± 0,22) і (7,46 ± 0,27) бала відповідно (p < 0,001). При аналізі функціональної здатності за МШР на 90-й день захворювання оцінка 0—2 бали (мінімальний неврологічний дефіцит, пацієнт спроможний виконувати основні побутові справи) переважала в групі активного лікування (65,4 та 56,1 %, p = 0,0029) [2].

Отже, з огляду на результати досліджень, клінічні ефекти застосування нейропротекторної терапії є значущими (швидший регрес неврологічного дефіциту, особливо у пацієнтів з тяжким інсультом, досягнення кращого результату лікування у разі поєднання з тромболітичною терапією та ендоваскулярним втручанням, зменшення частоти несприятливих явищ під час госпітального періоду, краще досягнення функціональної незалежності пацієнтів у середньостроковій перспективі). Однак є повідомлення про сумнівні результати.

Існують кілька ймовірних причин непереконливих результатів застосування нейропротекторів: неврахування рівня неврологічного дефіциту на момент госпіталізації (усунення легкого неврологічного дефіциту може відбутися на тлі базисної терапії або взагалі без лікування, тоді як при тяжкому неврологічному дефіциті функції відновлюються триваліше), а також терапевтичного вікна для призначення лікарського засобу (відомо, що кращий результат спостерігається, якщо розпочати лікування в перші 4,0—4,5 год) і режиму дозування препарату. На результат на 90-й день лікування могли впливати такі чинники, як коморбідна патологія, ускладнення госпітального періоду (геморагічна трансформація інфаркту, тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії, набряк мозку тощо), а також різні підходи до реабілітаційних заходів.

Необхідно провести великі клінічні дослідження з більш продуманими критеріями відбору пацієнтів для з'ясування значення нейропротекторних засобів у комплексній інтенсивній терапії пацієнтів з ІІ.

Статтю опубліковано за підтримки представництва в Україні «Евер Фарма ГмбХ».

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, опрацювання матеріалу — О. К., С. М.;
збір матеріалу, написання тексту — О. К.; редагування — С. М.

Література

1. В Україні анонсовано появу нового препарату Ксаврон (едаравон) для лікування гострого ішемічного інсульту і бічного аміотрофічного склерозу // Аптека. — 2018. — № 31 (1152). — С. 2.
2. Московко С. П., Кириченко О. В., Руденко Г. С. Остаточна оцінка результатів дослідження СТІКс (Супутня Терапія Інсульту Ксавроном) // Міжнародний неврологічний журнал. — 2021. — № 5. — С. 21—33. doi: http://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.17.5.2021.238519.
3. Прокопів М. М., Рогоза С. В., Трепет Л. М. та ін. Фактори ризику, структура та наслідки гострого періоду інсульту у місті Києві за результатами прагматичного спостереження // Український медичний часопис. — 2017. — № 2.
4. Спеціалізований медичний портал «Здоров'я України». Consilium. Відновлення після інсульту: актуальні рекомендації. Церебролізин — роль у постінсультній нейрореабілітації. — 2021. https://health-ua.com/article/63645-tcerebrolzin-rol-u-postnsultnj-nejroreabltatc.
5. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострим ішемічним інсультом та TIA (адаптована клінічна настанова). — К.: Видавець Д. В. Гуляєв, 2012. — 144 с.

6. Chamorro Á., Dirnagl U., Urra X., Planas, A. M. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation // Lancet. Neurology. — 2016. — Vol. 15 (8). — P. 869—881. doi: 10.1016/s1474-4422 (16)00114-9.
7. Chang W. H., Park C., Kim D. Y. et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke // BMC Neurology. — 2016. — Vol. 16 (1). — P. 31. doi: 10.1186/s12883-016-0553-z.
8. Enomoto M., Endo A., Yatsushige H., Fushimi K. Clinical effects of early edaravone use in acute ischemic stroke patients treated by endovascular reperfusion therapy // Stroke. — 2019. — Vol. 50 (3). — P. 652—658. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023815.
9. Fiani B., Covarrubias C., Wong A. et al. Cerebrolysin for stroke, neurodegeneration, and traumatic brain injury: review of the literature and outcomes // Neurological Sciences. — 2021. — Vol. 42 (4). — P. 1345—1353. doi: 10.1007/s10072-021-05089-2.
10. Heiss W. D., Brainin M., Bornstein N. M.; Tuomilehto, Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial // Stroke. — 2012. — Vol. 43 (3). — P. 630—636. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.628537.
11. Katan M., Luft A. Global Burden of Stroke // Seminars in Neurology. — 2018. — Vol. 38 (02). — P. 208—211. doi: 10.1055/s-0038-1649503.
12. Kobayashi S., Fukuma S., Ikenoue T., Fukuhara S., Kobayashi S. Effect of Edaravone on neurological symptoms in real-world patients with acute ischemic stroke // Stroke. — 2019. — Vol. 50 (7). — P. 1805—1811. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024351.
13. Kono S., Deguchi K., Morimoto N. et al. Intravenous thrombolysis with neuroprotective therapy by edaravone for ischemic stroke patients older than 80 years of age // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. — 2013. — Vol. 22 (7). — P. 1175—1183. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.02.010.
14. Lang W., Stadler C. H., Poljakovic Z. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke // Int. J. Stroke. — 2012. — Vol. 8 (2). — P. 95—104. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00901.x.
15. Martinez R. M. Efficacy of Cerebrolysin in the reduction of spasticity during stroke rehabilitation // J. Med. Life. — 2017. — Vol. 10 (3). — P. 161—166.
16. Miyaji Y., Yoshimura S., Sakai N., Yamagami, H., Egashira Y., Shirakawa M. Tomogane. Effect of Edaravone on favorable outcome in patients with acute cerebral large vessel occlusion: Subanalysis of RESCUE-Japan Registry // Neurol. Med. Chir (Tokyo). — 2015. — Vol. 55 (3). — P. 241—247. doi: 10.2176/nmc.ra.2014-0219.
17. Moretti A., Ferrari F., Villa R. F. Neuroprotection for ischaemic stroke: Current status and challenges // Pharmacol. Ther. — 2015. — Vol. 146. — P. 23—34. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.09.003.
18. Muresanu D. F., Heiss W.-D., Hoemberg V. et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS) // Stroke. — 2015. — Vol. 47 (1). — P. 151—159.
19. Wada T., Yasunaga H., Inokuchi R. et al. Effects of edaravone on early outcomes in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator // J. Neurol. Sci. — 2014. — Vol. 345 (1—2). — P. 106—111. doi: 10.1016/j.jns.2014.07.018.
20. Watanabe K., Tanaka M., Yuki S., Hirai M. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? // J. Clin. Biochem. — Nutr. — 2018. — Vol. 62 (1). — P. 20—38. doi: 10.3164/jcbn.17-62.
21. Yamaguchi T., Awano H., Matsuda H. Edaravone with and without 6 mg/kg alteplase within 4.5 hours after ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study (PROTECT4.5) // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. — 2017. — Vol. 26 (4). — P. 756—765. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.011.
22. Ziganshina L. E., Abakumova T., Kuchaeva A. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke // Cochrane Database Syst. Rev. — 2010. — N 4. doi: 10.1002/14651858.CD007026.pub2.

O. V. KYRYCHENKO, S. P. MOSKOVKO
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

A modern view of approaches of neuroprotective therapy in patients with ischemic stroke. Review

Timely use of neuroprotectors for treatment of ischemic stroke should prevent or inhibit the pathogenetic mechanisms that lead to apoptosis of brain cells, both in the nucleus of the infarct and in the ischemic penumbra. The concept of neuroprotection has a sufficient scientific basis, but the questions of its effectiveness, safety and optimal points of application remain controversial, taking into account the available results of clinical trials. Currently, two pharmacological agents are most commonly used as neuroprotective agents in ischemic stroke (IS) — Cerebrolysin and Edaravon (in the Ukrainian pharmaceuзtical market — Xavron). They have the broadest evidence base and are favored by practitioners to provide the potential for recovery in the post-stroke period.

Objective — to investigate the available evidence base of results of admission and effectiveness of neuroprotective agents — Cerebrolysin and Edaravon in treatment of IS: the impact to the outcome of treatment during hospita period and in the medium term.

A search was conducted for studies and metaanilysis for the Key words «schemic stroke», «neuroprotection», «edaravon», «cerebrolysin» in the PubMed database and the Cochrane Library, published between 2010 and 2022. The selection criteria for publications were the availability of a full text or a detailed summary in English.

Given the results of research, the clinical effects of neuroprotective therapy are significant. However, there are reports of questionable results, the probable causes of which may be: failure to take into account the level of neurological deficit at the time of hospitalization, as well as the therapeutic window for the appointment of the drug and the dosage regimen. The outcome on the 90th day of treatment could be influenced by factors such as comorbid pathology, complications of the hospital period, as well as different approaches to rehabilitation measures.

Large clinical trials with more sophisticated patient selection criteria are needed to determine the importance of neuroprotective agents in the complex intensive care of patients with IS.

Key words: ischemic stroke, neuroprotection, edaravon, cerebrolysin.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Кириченко О. В., Московко С. П. Сучасний погляд на підходи до нейропротекторної терапії у хворих з ішемічним інсультом. Огляд літератури // Український неврологічний журнал. — 2022. — № 1—2. — С. 12—16. http://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-12.

Kyrychenko OV, Moskovko SP. A modern view of approaches of neuroprotective therapy in patients with ischemic stroke. Review (in Urkainian). Ukrainian Neurological Journal. 2022;1—2:12-16. http://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-12.

ISSN 1998-4235 (Print) • ISSN 2522-1183 (Online)
Український неврологічний журнал.— 2022.— № 1—2.— С. 17—23.
DOI: https://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-17
УДК 616.131-004.6

Д. С. МАНЬКОВСЬКИЙ

ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ

Особливості когнітивних порушень у пацієнтів з різними формами неврологічних та ішемічних ускладнень, які перенесли кардіохірургічні втручання

Мета — вивчити особливості когнітивних порушень у пацієнтів з різними формами неврологічних та ішемічних ускладнень, які перенесли кардіохірургічні втручання (КХВ), для створення реабілітаційних програм.

Матеріали і методи. Нами обстежено 700 пацієнтів, які перебували на лікуванні в Інституті серця МОЗ України після проведення їм КХВ з процедурою штучного кровообігу. Обсяг вибірки є надзвичайно великим і дає змогу екстраполювати отримані результати на всю популяцію пацієнтів, які перенесли КХВ. Виділено такі групи: 86 пацієнтів з інфарктом мозку (ІМ) у післяопераційний період. Показники пацієнтів цієї групи порівнювалися з показниками 614 осіб, які перенесли КХВ, без ІМ у післяопераційний період з цієї самої вибірки; 217 пацієнтів з ознаками післяопераційної енцефалопатії, зокрема з ІМ. Показники пацієнтів цієї групи порівнювали з показниками 483 осіб, які перенесли КХВ, без ознак післяопераційної енцефалопатії з цієї самої вибірки. Дослідження проведено з використанням тесту зв'язку символів Trail Making Test, TMT (R. M. Reitan, Wolfson D., 1993), тесту вербальної швидкості Verbal Fluency Test, VFT (M. D. Lezak, 1995), тесту Струпа Stroop Color Word Interference Test (J. R. Stroop, 1935), тесту Лурія на запам'ятовування 10 не зв'язаних за змістом слів (А. Р. Лурія, 1969). Статистичний аналіз розбіжностей у кількісних значеннях показників виконано з використанням непараметричного тесту Манна—Уїтні.

Результати. Проведене дослідження виявило значні порушення когнітивного функціонування у пацієнтів, які перенесли КХВ. Установлено, що наявність ішемічних та неврологічних ускладнень у післяопераційний період значуще погіршує показники когнітивного функціонування. Найбільший негативний вплив на когнітивну сферу мала наявність ІМ в післяопераційний період: у пацієнтів з ІМ спостерігали ознаки виразного когнітивного дефіциту. Вияви когнітивного дефіциту мали місце також у пацієнтів з післяопераційною енцефалопатією, хоча кількісні показники, що характеризують когнітивне функціонування, були кращими, ніж у пацієнтів з ІМ.

Висновки. Виявлені закономірності слід ураховувати при розробці лікувальних, реабілітаційних та профілактичних заходів для пацієнтів, які перенесли КХВ.

Ключові слова: кардіохірургічне втручання в умовах штучного кровообігу, інфаркт мозку, післяопераційна енцефалопатія, когнітивне функціонування.

Наявність післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД) у пацієнтів, які перенесли кардіохірургічні втручання (КХВ), підтверджена у багатьох дослідженнях і не викликає сумніву [3, 6, 16, 23].

Сучасні науковці переважно вважають ПОКД синдромом з безперервним розподілом тяжкості, а не простою дихотомічною ознакою, і розглядають її з погляду суб'єктивного впливу на конкретного пацієнта, що узгоджується із сучасними міжнародними рекомендаціями з оцінки періопераційних нейрокогнітивних розладів, що такі розлади слід оцінювати як за об'єктивними ознаками, так і за суб'єктивною симптоматикою [5, 6, 10, 34]. Навіть підпорогова ПОКД може суттєво впливати на функціонування пацієнтів і в подальшому прогресувати, тому одним з найважливіших завдань сучасної

Стаття надійшла до редакції 4 травня 2022 р.

Маньковський Дмитро Станіславович, к. мед. н.,
зав. відділу кардіоневрології
E-mail: mds.anest7777@gmail.com

серцево-судинної хірургії є мінімізація віддалених наслідків КХВ, зокрема неврологічних та ішемічних порушень [2, 16].

Діагностика ПОКД ускладнюється тим, що когнітивні порушення мають поліфакторну етіологію та патогенез і можуть виникати поза оперативними втручаннями на серці [13].

Незважаючи на активізацію досліджень ПОКД останніми роками, патогенетичні механізми її залишаються недостатньо вивченими. Вважається, що важливу роль у розвитку ПОКД відіграють системне запалення і подальша нейрозапальна реакція після хірургічної травми. Пошкодження тканин під час операції призводить до вивільнення хемокінів та цитокінів, що спричинюють системне запалення з подальшою продукцією інтерлейкінів 1 і 6, фактора некрозу пухлин-α і молекул DAMP, таких як HMGB1 та білки, що зв'язують кальцій. У подальшому медіатори системного запалення можуть проникати у мозок через післяопераційне руйнування гематоенцефалічного бар'єра, найбільш виражене у пацієнтів похилого віку [6, 14, 20]. Роль запальних патогенетичних механізмів у формуванні ПОКД доведена також на тваринних моделях [11]. Періопераційне запалення є лише одним з багатьох чинників поліфакторного патогенезу ПОКД, підтвердженням цього є неоднозначний ефект протизапальної терапії щодо психопатологічних порушень у післяопераційний період [4, 8, 19, 29, 37].

Ще одним важливим чинником формування ПОКД може бути емболічне навантаження, пов'язане з КХВ: прямі маніпуляції на серці та судинах, що асоціюються з вивільненням мікроемболів атеросклеротичного або газового характеру, які можуть потрапити у мозок, спричинивши мікроемболічні інсульти, що згодом призводить до когнітивної дисфункції [33]. Певну роль у патогенезі ПОКД відіграє також післяопераційна гіпоксія, яку розглядають як один з важливих чинників ризику когнітивних порушень [20].

Деякі дослідження були зосереджені на вивченні впливу анестезії на виникнення ПОКД. Модулювання негативного нейрокогнітивного впливу загальної анестезії реалізується через психоорганічні порушення, нейрозапалення та синаптичні функції. Наголошено на необхідності контролю електрофізіологічних параметрів мозкової активності під час оперативного втручання на серці та у післяопераційний період, що дасть змогу прогнозувати когнітивну дисфункцію і запобігти їй [12, 15, 18, 24, 25, 32].

Одним з чинників, що можуть впливати на ризик розвитку ПОКД, є інтраопераційна гіпотермія, використання якої знижує ризик когнітивних порушень у післяопераційний період, тоді як гіпертермія пов'язана з гіршими нейрокогнітивними наслідками [13, 22]. Величина систолічного артеріального тиску під час КХВ виявилася незначущим чинником ПОКД: не встановлено статистично значущого зв'язку між когнітивними порушеннями та операційною гіпотонією попри наявність такого зв'язку з кардіологічними і неврологічними ускладненнями як у ранній, так і у віддалений післяопераційний період [5].

Не вирішена остаточно проблема нозологічної диференціації когнітивних порушень у післяопераційний період. Незважаючи на запропоновані в останніх міжнародних номенклатурах стандартизовані визначення для цієї патології, когнітивну дисфункцію продовжують розглядати в межах широкого кола симптоматологічних та синдромологічних комплексів, що утруднює оцінку її поширеності та порівняння даних різних досліджень [6, 17, 27, 35].

Хоча останніми десятиліттями активно розвиваються методи профілактики ПОКД, зокрема використання сучасних інноваційних підходів (тренування мозкових функцій з використанням комп'ютерних програм, транскраніальна магнітна стимуляція, неінвазивні технології стимуляції мозку тощо), ця проблема далека від вирішення [2, 9, 21, 26]. Це зумовлено недостатньою вивченістю патогенетичних і патопсихологічних механізмів ПОКД, зокрема з урахуванням наявності різних форм неврологічних та ішемічних ускладнень.

Таким чином, вивчення особливостей ПОКД у пацієнтів, які перенесли КХВ, має важливе теоретичне та практичне значення і є одним з актуальних завдань сучасної серцево-судинної хірургії та клінічної психології.

Мета роботи — вивчити особливості когнітивних порушень у пацієнтів з різними формами неврологічних та ішемічних ускладнень, які перенесли кардіохірургічні втручання, для створення реабілітаційних програм.

Матеріали і методи

Нами обстежено 700 пацієнтів, які перебували на лікуванні в Інституті серця МОЗ України після проведення їм КХВ з процедурою штучного кровообігу. Обсяг вибірки є надзвичайно великим (майже вдвічі перевищує необхідний мінімальний обсяг вибірки для перенесення результатів на генеральну сукупність необмеженого обсягу при 5 % рівні похибки) і дає змогу екстраполювати отримані результати на всю популяцію пацієнтів, які перенесли КХВ [7].

Виділено такі групи:

1) 86 пацієнтів з інфарктом мозку (ІМ) у післяопераційний період. Показники пацієнтів цієї групи порівнювалися з показниками 614 осіб, які перенесли КХВ, без ІМ у післяопераційний період з цієї самої вибірки;

2) 217 пацієнтів, які перенесли КХВ, з ознаками післяопераційної енцефалопатії, незалежно від її генезу (ішемічна, органічна, нейрозапальна тощо), що дало змогу забезпечити адекватне відображення поширеності та структури післяопераційної енцефалопатії у популяції пацієнтів, які перенесли КХВ, і було клінічно та методологічно

виправданим. Показники пацієнтів цієї групи порівнювали з показниками 483 осіб, які перенесли КХВ, без ознак післяопераційної енцефалопатії з цієї самої вибірки.

Дослідження проведено з використанням тесту зв'язку символів Trail Making Test, TMT (R. M. Reitan, D. Wolfson, 1993), тесту вербальної швидкості Verbal Fluency Test, VFT (M. D. Lezak, 1995), тесту Струпа Stroop Color Word Interference Test (J. R. Stroop, 1935), тесту Лурія на запам'ятовування 10 не зв'язаних за змістом слів (А. Р. Лурія, 1969). Статистичний аналіз розбіжностей у кількісних значеннях показників виконано з використанням непараметричного тесту Манна — Уїтні.

Результати та обговорення

Вивчення особливостей когнітивних порушень у пацієнтів, які перенесли КХВ, з різними неврологічними та ішемічними ускладненнями, дало змогу встановити значущий вплив цих ускладнень на порушення когнітивного функціонування. Так, результати виконання тестів ТМТ-А і ТМТ-В у пацієнтів, які перенесли КХВ і мали у післяопераційний період ІМ, виявилися статистично значущо гіршими, ніж в осіб без інфаркту (табл. 1).

Показник за тестом ТМТ-А у пацієнтів з ІМ перевищував верхню межу норми (73 с), що свідчило про наявність у них виразних ознак когнітивного дефіциту.

У пацієнтів, які перенесли КХВ та ІМ у післяопераційний період, виявлено низькі показники тесту вербальної швидкості (табл. 2).

Хворим з ІМ у післяопераційний період були притаманні низькі показники виконання тесту Струпа (с) (табл. 3). Показник ригідності/гнучкості контролю у пацієнтів без ІМ був суттєво нижчим, ніж у пацієнтів з ІМ, а показник вербальності — вищим. Різниця за всіма показниками між пацієнтами з ІМ та без нього статистично значуща ($p < 0,01$).

Таблиця 1

Показники Trail Making Test (с) у пацієнтів, які перенесли кардіохірургічні втручання, з інфарктом мозку та без нього

Показник	Без ІМ (n = 614)	З ІМ (n = 86)
ТМТ-А	61,8 ± 20,7 67,0 (37,0—76,0)	88,6 ± 8,5 88,5 (80,0—95,0)*
ТМТ-В	209,6 ± 58,4 225,0 (147,0—248,0)	268,7 ± 34,9 264,0 (248,0—302,0)*

Тут і далі: показники наведено у вигляді M ± m, Me (Q_{25}—Q_{75}), Me — медіана, Q_{25}—Q_{75} — верхній та нижній квартилі.

** Статистично значуща різниця щодо пацієнтів без ІМ ($p < 0,01$).*

Таблиця 2

Показники тесту вербальної швидкості у пацієнтів, які перенесли кардіохірургічні втручання, з інфарктом мозку та без нього

Кількість слів	Без ІМ (n = 614)	З ІМ (n = 86)
На літеру «К»	14,0 ± 4,7 13,0 (12,0—14,0)	9,8 ± 2,1 10,0 (8,0—11,0)*
На літеру «П»	12,3 ± 4,9 11,0 (9,0—12,0)	8,6 ± 1,8 9,0 (7,0—10,0)*
Чоловічі імена	13,0 ± 4,5 12,0 (11,0—13,0)	9,1 ± 1,7 9,0 (8,0—10,0)*
Фрукти/меблі	12,0 ± 4,6 11,0 (9,0—12,0)	8,6 ± 1,8 9,0 (7,0—10,0)*

** Статистично значуща різниця щодо пацієнтів без ІМ ($p < 0,01$).*

У хворих, які перенесли ІМ після КХВ, виявлено також виразні порушення пам'яті (табл. 4). Показники запам'ятовування у пацієнтів, які перенесли ІМ, були низькими при всіх пред'явленнях, особливо в пізні періоди.

Таблиця 3

Показники тесту Струпа у пацієнтів, які перенесли кардіохірургічні втручання, з інфарктом мозку та без нього

Показник	Без ІМ (n = 614)	З ІМ (n = 86)
Читання назв кольорів, надрукованих чорним кольором	65,4 ± 12,0 68,0 (59,0—72,0)	79,6 ± 6,7 80,5 (77,0—86,0)*
Називання кольорів	94,7 ± 16,5 103,0 (92,0—106,0)	104,6 ± 5,4 106,0 (103,0—108,0)*
Читання назв кольорів, надрукованих кольором, який відрізняється від значення слова	155,5 ± 22,5 163,0 (144,0—171,0)	177,2 ± 12,2 180,0 (169,0—188,0)*
Називання кольору слова, колір шрифту якого відрізняється від значення слова	64,2 ± 11,8 67,0 (58,0—71,0)	77,8 ± 6,4 78,5 (75,0—84,0)*
Показник ригідності/гнучкості контролю	60,8 ± 10,3 59,0 (55,0—69,0)	72,6 ± 8,5 75,0 (69,0—80,0)*
Показник вербальності	1,5 ± 0,1 1,5 (1,4—1,6)	1,3 ± 0,1 1,3 (1,3—1,4)*

** Статистично значуща різниця щодо пацієнтів без ІМ ($p < 0,01$).*

Таблиця 4

Показники тесту Лурія на запам'ятовування 10 не пов'язаних за змістом слів у пацієнтів, які перенесли кардіохірургічні втручання, з інфарктом мозку та без нього

Етап	Без ІМ (n = 614)	Із ІМ (n = 86)
Перший	4,2 ± 1,8 3,0 (3,0—6,0)	2,9 ± 0,3 3,0 (3,0—3,0)*
Другий	5,2 ± 2,7 4,0 (3,0—8,0)	3,4 ± 1,5 3,0 (3,0—3,0)*
Третій	5,9 ± 2,4 5,0 (4,0—8,0)	4,1 ± 1,3 4,0 (3,0—5,0)*
Четвертий	5,8 ± 2,1 5,0 (4,0—7,0)	3,8 ± 0,6 4,0 (3,0—4,0)*
П'ятий	4,3 ± 1,8 3,0 (3,0—6,0)	3,0 ± 0,5 3,0 (2,5—3,5)*
Через 1 год	2,3 ± 1,4 2,0 (1,0—3,0)	1,5 ± 0,8 1,5 (1,0—2,0)*

** Статистично значуща різниця щодо пацієнтів без ІМ (p < 0,01).*

Таблиця 5

Показники Trail Making Test (с) у пацієнтів, які перенесли кардіохірургічні втручання, з післяопераційною енцефалопатією та без неї

Показник	Без післяопераційної енцефалопатії (n = 483)	Із післяопераційною енцефалопатією (n = 217)
ТМТ-А	56,9 ± 20,1 66,0 (36,0—71,0)	83,3 ± 10,1 83,0 (76,0—90,0)*
ТМТ-В	191,6 ± 51,8 216,0 (144,0—234,0)	273,1 ± 28,3 275,0 (251,0—300,0)*

** Статистично значуща різниця щодо пацієнтів без післяопераційної енцефалопатії (p < 0,01).*

Таблиця 6

Показники тесту вербальної швидкості у пацієнтів, які перенесли кардіохірургічні втручання, з післяопераційною енцефалопатією та без неї

Кількість слів	Без післяопераційної енцефалопатії (n = 483)	Із післяопераційною енцефалопатією (n = 217)
На літеру «К»	15,0 ± 4,8 13,0 (12,0—15,0)	10,2 ± 2,1 10,0 (10,0—12,0)*
На літеру «П»	13,2 ± 5,1 12,0 (10,0—14,0)	8,7 ± 1,8 9,0 (8,0—10,0)*
Чоловічі імена	13,9 ± 4,6 12,0 (11,0—14,0)	9,4 ± 1,7 9,0 (9,0—11,0)*
Фрукти/меблі	12,9 ± 4,7 12,0 (10,0—13,0)	8,7 ± 1,8 9,0 (8,0—10,0)*

** Статистично значуща різниця щодо пацієнтів без післяопераційної енцефалопатії (p < 0,01).*

Загалом пацієнтам, які перенесли КХВ та ІМ у післяопераційний період, були притаманні найгірші показники за всіма тестами серед усіх обстежених груп, що свідчило про глибокі порушення когнітивних процесів у цієї категорії пацієнтів. Рівень цих порушень відповідав ознакам виразного когнітивного дефіциту. Порушення полягали у сповільненні швидкості психічних процесів та зниження переключення уваги, що може бути пов'язане як з ішемічним ураженням мозку (більшою мірою), так і з впливом афективної симптоматики, насамперед депресивної та тривожної, загальмованості, ригідності мислення, виснажливості, тотальному зниженню швидкості та ефективності когнітивних процесів, когнітивній ригідності, що є індикатором

Таблиця 7

Показники тесту Струпа (с) у пацієнтів, які перенесли кардіохірургічні втручання, з післяопераційною енцефалопатією та без неї

Показник	Без післяопераційної енцефалопатії (n = 483)	Із післяопераційною енцефалопатією (n = 217)
Читання назв кольорів, надрукованих чорним кольором	62,0 ± 10,9 67,0 (57,0—69,0)	78,4 ± 7,0 80,0 (71,0—85,0)*
Називання кольорів	92,7 ± 17,7 99,0 (81,0—105,0)	103,1 ± 6,5 106,0 (97,0—107,0)*
Читання назв кольорів, надрукованих кольором, який відрізняється від значення слова	151,0 ± 22,3 161,0 (136,0—166,0)	174,0 ± 13,7 178,0 (168,0—184,0)*
Називання кольору слова, колір шрифту якого відрізняється від значення слова	61,0 ± 10,8 66,0 (56,0—68,0)	76,7 ± 6,6 78,0 (70,0—83,0)*
Показник ригідності/гнучкості контролю	58,4 ± 9,1 58,0 (55,0—62,0)	70,9 ± 9,0 74,0 (62,0—78,0)*
Показник вербальності	1,5 ± 0,1 1,5 (1,4—1,6)	1,3 ± 0,1 1,3 (1,3—1,4)*

** Статистично значуща різниця щодо пацієнтів без післяопераційної енцефалопатії (p < 0,01).*

складнощів з переосмисленням і зміною діяльності та гнучкості пізнавального контролю, а також здатності до концентрації уваги і зосередження на вирішенні поточних завдань, труднощами фіксації інформації і тяжкістю її утримування, сповільненням ментальних процесів та швидкою втомлюваністю. Це узгоджується з даними сучасної наукової літератури про виразні вияви когнітивного дефіциту у післяопераційний період після втручань на серці.

Післяопераційна енцефалопатія також мала негативний вплив на когнітивні функції пацієнтів, які перенесли КХВ. Так, показники за тестом TMT-A у пацієнтів з ознаками післяопераційної енцефалопатії відповідали рівню когнітивного дефіциту (табл. 5).

Показник за тестом TMT-B у пацієнтів з ознаками післяопераційної енцефалопатії також перевищував межу когнітивної дисфункції, хоча й незначно.

Показники за тестом вербальної швидкості у пацієнтів з ознаками післяопераційної енцефалопатії були низькими, хоча й кращими, ніж у пацієнтів з ІМ (табл. 6).

У пацієнтів, які перенесли післяопераційну енцефалопатію, виявлено низькі показники за тестом Струпа, хоча кількісні значення показників були кращими, ніж у пацієнтів з ІМ (табл. 7).

Показники запам'ятовування 10 не зв'язаних за змістом слів у пацієнтів з ознаками післяопераційної енцефалопатії свідчили про кращі показники, ніж в осіб з ІМ, однак статистично значуще ($p < 0{,}01$) гіршими порівняно з такими у пацієнтів без ознак енцефалопатії (табл. 8).

Таблиця 8

Показники тесту Лурія на запам'ятовування 10 не зв'язаних за змістом слів у пацієнтів, які перенесли кардіохірургічні втручання, з післяопераційною енцефалопатією та без неї

Етап	Без післяопераційної енцефалопатії (n = 483)	Із післяопераційною енцефалопатією (n = 217)
Перший	4,5 ± 1,9 3,0 (3,0—6,0)	3,0 ± 0,4 3,0 (3,0—3,0)*
Другий	5,7 ± 2,8 4,0 (3,0—9,0)	3,3 ± 1,1 3,0 (3,0—3,0)*
Третій	6,3 ± 2,5 5,0 (4,0—9,0)	4,2 ± 1,1 4,0 (3,0—5,0)*
Четвертий	6,3 ± 2,1 5,0 (5,0—8,0)	4,0 ± 0,9 4,0 (4,0—4,0)*
П'ятий	4,6 ± 1,8 4,0 (3,0—6,0)	3,1 ± 0,4 3,0 (3,0—3,0)*
Через 1 год	2,5 ± 1,5 2,0 (1,0—4,0)	1,6 ± 0,8 2,0 (1,0—2,0)*

** Статистично значуща різниця щодо пацієнтів без післяопераційної енцефалопатії ($p < 0{,}01$).*

Висновки

Таким чином, проведене нами дослідження виявило суттєві порушення когнітивного функціонування у пацієнтів, які перенесли КХВ. Установлено, що наявність ішемічних та неврологічних ускладнень у післяопераційний період значуще погіршує показники когнітивного функціонування. Найбільший негативний вплив на когнітивну сферу мала наявність ІМ в післяопераційний період: у пацієнтів з ІМ спостерігали ознаки виразного когнітивного дефіциту. Вияви когнітивного дефіциту мали місце також у пацієнтів з післяопераційною енцефалопатією, хоча кількісні показники, що характеризують когнітивне функціонування, були кращими, ніж у пацієнтів з ІМ.

Виявлені закономірності слід ураховувати при розробленні лікувальних, реабілітаційних та профілактичних заходів для пацієнтів, які перенесли КХВ.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Abrahamov D., Levran O., Naparstek S. et al. Blood-brain barrier disruption after cardiopulmonary bypass: diagnosis and correlation to cognition // Ann. Thorac. Surg. — 2017. — Vol. 104 (1). — P. 161—169.
2. Aldecoa C., Bettelli G., Bilotta F. et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium // Eur. J. Anaesthesiol. — 2017. — Vol. 34. — P. 192—214.
3. Auffret V., Campelo-Parada F., Regueiro A. et al. Serial changes in cognitive function following transcatheter aortic valve replacement // J. Am. Coll. Cardiol. — 2016. — Vol. 68. — P. 2129—2141.
4. Avidan M. S., Maybrier H. R., Abdallah A. B. et al. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial // Lancet. — 2017. — Vol. 390. — P. 267—275.
5. Berger M., Nadler J. W., Browndyke J. et al. Postoperative cognitive dysfunction: minding the gaps in our knowledge of a common postoperative complication in the elderly // Anesthesiol Clin. — 2015. — Vol. 33. — P. 517—550.
6. Berger M., Terrando N., Smith S. K., Browndyke J. N., Newman M. F., Mathew J. P. Neurocognitive function after cardiac surgery: from phenotypes to mechanisms // Anesthesiology. — 2018. — Vol. 129 (4). — P. 829—851. doi: 10.1097/ALN.0000000000002194.
7. Conroy R. M. The RCSI Sample size handbook. — New York Presbyterian Hospital, 2016.
8. Deiner S., Luo X., Lin H. M. et al. Intraoperative infusion of dexmedetomidine for prevention of postoperative delirium and cognitive dysfunction in elderly patients undergoing major elective noncardiac surgery: a randomized clinical trial // JAMA. — Surg. — 2017. — Vol. 152. — e171505.
9. Ely E. W. The ABCDEF Bundle: Science and Philosophy of How ICU Liberation Serves Patients and Families // Crit. Care Med. — 2017. — Vol. 45. — P. 321—330.

10. Evered L., Silbert B., Knopman D. S. et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anesthesia and surgery-2018 // Anesthesiology. — 2018. — Vol. 129 (5). — P. 872—879.
11. Feng X., Valdearcos M., Uchida Y., Lutrin D., Maze M., Koliwad S. K. Microglia mediate postoperative hippocampal inflammation and cognitive decline in mice // JCI Insight. — 2017. — Vol. 2. — e91229.
12. Giattino C. M., Gardner J. E., Sbahi F. M. et al. Intraoperative frontal alpha-band power correlates with preoperative neurocognitive function in older adults // Front Syst Neurosci. — 2017. — Vol. 11. — P. 24.
13. Grossestreuer A. V., Gaieski D. F., Donnino M. W., Wiebe D. J., Abella B. S. Magnitude of temperature elevation is associated with neurologic and survival outcomes in resuscitated cardiac arrest patients with postrewarming pyrexia // J. Crit. Care. — 2017. — Vol. 38. — P. 78—83.
14. Hainsworth A. H., Minett T., Andoh J. et al. Neuropathology of white matter lesions, blood-brain barrier dysfunction, and dementia // Stroke. — 2017. — Vol. 48. — P. 2799—2804.
15. Huang H., Tanner J., Parvataneni H. et al. Impact of total knee arthroplasty with general anesthesia on brain networks: cognitive efficiency and ventricular volume predict functional connectivity decline in older adults // J. Alzheimers Dis. — 2018. — Vol. 62. — P. 319—333.
16. Jurga J., Tornvall P., Dey L., van der Linden J., Sarkar N., von Euler M. Does coronary angiography and percutaneous coronary intervention affect cognitive function? // Am. J. Cardiol. — 2016. — Vol. 118. — P. 1437—1441.
17. Kumar A. K., Jayant A., Arya V. K., Magoon R., Sharma R. Delirium after cardiac surgery: A pilot study from a single tertiary referral center // Ann. Card Anaesth. — 2017. — Vol. 20. — P. 76—82.
18. Lee M., Curley G. F., Mustard M., Mazer C. D. The Swan-Ganz Catheter remains a critically important component of monitoring in cardiovascular critical care // Can J. Cardiol. — 2017. — Vol. 33. — P. 142—147.
19. Li X., Yang J., Nie X. L. et al. Impact of dexmedetomidine on the incidence of delirium in elderly patients after cardiac surgery: A randomized controlled trial // PLoS One. — 2017. — Vol. 12. — e0170757.
20. Lopez M. G., Pandharipande P., Morse J. et al. Intraoperative cerebral oxygenation, oxidative injury, and delirium following cardiac surgery // Free Radic Biol. Med. — 2017. — Vol. 103. — P. 192—198.
21. Masana M. F., Koyanagi A., Haro J. M., Tyrovolas S. n-3 Fatty acids, Mediterranean diet and cognitive function in normal aging: A systematic review // Exp. Gerontol. — 2017. — Vol. 91. — P. 39—50.
22. Meier K., Lee K. Neurogenic fever // J. // Intensive Care Med. — 2017. — Vol. 32. — P. 124—129.
23. Mokin M., Zivadinov R., Dwyer M. G., Lazar R. M., Hopkins L. N., Siddiqui A. H. Transcatheter aortic valve replacement: perioperative stroke and beyond // Exp. Rev. Neurother. — 2016. — P. 1—8.
24. Muhlhofer W. G., Zak R., Kamal T. et al. Burst-suppression ratio underestimates absolute duration of electroencephalogram suppression compared with visual analysis of intraoperative electroencephalogram // Br. J. Anaesth. — 2017. — Vol. 118. — P. 755—761.
25. Ni K., Cooter M., Gupta D. K. et al. A paradox of age: older patients receive higher age adjusted MAC values, yet display higher average BIS values // Br. J. Anaesth. — 2019. — Vol. 123 (3). — P. 288—297.
26. Nilakantan A. S., Bridge D. J., Gagnon E. P., VanHaerents S. A., Voss J. L. Stimulation of the posterior cortical-hippocampal network enhances precision of memory recollection // Curr. Biol. — 2017. — Vol. 27. — P. 465—470.
27. Oh E. S., Fong T. G., Hshieh T. T., Inouye S. K. Delirium in older persons: advances in diagnosis and treatment // JAMA. — 2017. — Vol. 318. — P. 1161—1174.
28. Paredes S., Cortinez L., Contreras V., Silbert B. Post-operative cognitive dysfunction at 3 months in adults after non-cardiac surgery: a qualitative systematic review // Acta Anaesthesiol Scand. — 2016. — Vol. 60. — P. 1043—1058.
29. Royse C. F., Saager L., Whitlock R. et al. Impact of methylprednisolone on postoperative quality of recovery and delirium in the steroids in cardiac surgery trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled substudy // Anesthesiology. — 2017. — Vol. 126. — P. 223—233.
30. Sabatine M. S., Giugliano R. P., Keech A. C., Honarpour N., Wiviott S. D., Murphy S. A., Kuder J. F., Wang H., Liu T., Wasserman S. M., Sever P. S., Pedersen T. R., Committee F. S., Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. — 2017. — Vol. 376 (18). — P. 1713—1722.
31. Serhan C. N. Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms // FASEB J. — 2017. — Vol. 31. — P. 1273—1288.
32. Shafi M. M., Santarnecchi E., Fong T. G. et al. Advancing the neurophysiological understanding of delirium // J. Am. Geriatr Soc. — 2017. — Vol. 65 (6). — P. 1114—1118.
33. Summers P. M., Hartmann D. A., Hui E. S. et al. Functional deficits induced by cortical microinfarcts // J. Cereb. Blood Flow Metab. — 2017. — Vol. 37. — P. 3599—3614.
34. Terrando N., Eriksson L. I., Eckenhoff R. G. Perioperative neurotoxicity in the elderly: summary of the 4th International Workshop // Anesth. Analg. — 2015. — Vol. 120. — P. 649—652.
35. Todd O. M., Gelrich L., MacLullich A. M., Driessen M., Thomas C., Kreisel S. H. Sleep disruption at home as an independent risk factor for postoperative delirium // J. Am. Geriatr Soc. — 2017. — Vol. 65 (5). — P. 949—957.
36. Verdecchia P., Angeli F., Reboldi G. How low should we go with blood pressure? // Circ. Res. — 2017. — Vol. 120. — P. 27—29.
37. Zhang Z., Ma Q., Shah B. et al. Neuroprotective effects of annexin a1 tripeptide after deep hypothermic circulatory arrest in rats // Front. Immunol. — 2017. — Vol. 8. — P. 1050.

D. S. MANKOVSKY
SI «Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv

Features of cognitive disorders in patients with different forms of neurological and ischemic complications who underwent cardiac surgery

Objective — to study the features of cognitive impairment in patients with various forms of neurological and ischemic complications who underwent cardiac surgery (CS), to consider the data obtained in the development of rehabilitation programs for this category of patients.

Methods and subjects. We examined 700 patients who were treated at the Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine after undergoing CS with an artificial circulation procedure. The sample size is extremely large, and makes it possible to transfer the results to the entire population of patients who have suffered from CS. Among the examined patients the following groups were identified: a) patients with cerebral infarction (CI) in the postoperative period, numbering 86 people, the performance of patients in this group was compared with patients with CS without myocardial infarction in the postoperative period, numbering 614 people taken from the same sample); b) patients with signs of postoperative encephalopathy, numbering 217 people (which included patients with CI). The performance of patients in this group was compared with that of 483 patients with CS without signs of postoperative encephalopathy, taken from the same sample.

The study was conducted using the Trail Making Test, TMT (R. M. Reitan, Wolfson D., 1993); Verbal Fluency Test, VFT (M. D. Lezak, 1995); Stroop Color Interference Test (J. R. Stroop, 1935); Luria's test for memorizing ten unrelated words (Luria AR, 1969). Statistical analysis of differences in the quantitative values of indicators was performed using the nonparametric Mann-Whitney test.

Results. Our study found significant cognitive impairment in patients with CS. It was found that the presence of ischemic and neurological complications in the postoperative period significantly impairs cognitive function. The most significant negative impact on the cognitive sphere has the presence of CI in the postoperative period: patients with CI showed signs of severe cognitive deficits. Manifestations of cognitive deficits were also found in patients with postoperative encephalopathy, although the quantitative indicators characterizing cognitive functioning in this group of patients were better than in patients with CI.

Conclusions. The identified patterns should be taken into account when developing treatment, rehabilitation and preventive measures for patients with CS.

Keywords: cardiac surgery in the conditions of artificial circulation, cerebral infarction, postoperative encephalopathy, cognitive functioning.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Маньковський Д. С. Особливості когнітивних порушень у пацієнтів з різними формами неврологічних та ішемічних ускладнень, які перенесли кардіохірургічні втручання // Український неврологічний журнал. — 2022. — № 1—2. — С. 17—23. http://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-17.
- Mankovsky DS. Features of cognitive disorders in patients with different forms of neurological and ischemic complications who underwent cardiac surgery (in Urkainian). Ukrainian Neurological Journal. 2022;1—2:17-23. http://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-17.

ISSN 1998-4235 (Print) • ISSN 2522-1183 (Online)
Український неврологічний журнал.— 2022.— № 1—2.— С. 24—33.

DOI: https://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-24
УДК 616.831-005-036.1-06:616.895)-037

Ю. В. ФЛОМІН [1], С. О. МАЛЯРОВ [1],
В. Г. ГУР'ЯНОВ [2], Л. І. СОКОЛОВА [2]

[1] МЦ «Універсальна клініка „Оберіг"», Київ
[2] Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Оцінка та прогноз афективних розладів у пацієнтів після мозкового інсульту з використанням сучасних шкал

Мета — проаналізувати результати оцінювання за допомогою шкал постінсультної депресії (ПІД) та постінсультних тривожних розладів (ПІТР) у різні періоди мозкового інсульту (МІ), визначити незалежні предиктори ПІД на момент виписки з Інсультного центру, оцінити характеристики відповідних прогностичних моделей.

Матеріали і методи. У дослідження було залучено 200 пацієнтів з МІ, які у 2012—2018 рр. перебували на стаціонарному лікуванні в Інсультному центрі, з них 92 (46,0 %) жінки та 108 (54,0 %) чоловіків. Медіана віку — 65,6 (58,2—75,1) року. Стан усіх пацієнтів після госпіталізації оцінювали за допомогою шкали National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), індексу Бартел, модифікованої шкали Ренкіна, Короткої шкали для дослідження психічного статусу (Mini-Mental State Examination (MMSE)) та Монреальського тесту для оцінювання когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment (MoCA)). У 172 (86 %) пацієнтів діагностовано ішемічний інсульт (ІІ), у 28 (14 %) — внутрішньомозковий крововилив. Серед пацієнтів з ІІ у 58 (33,7 %) виявлено атеротромботичний підтип, у 85 (49,4 %) — кардіоемболічний, у 16 (9,3 %) — лакунарний, у 13 (7,6 %) була інша чи невстановлена причина інсульту. Проведено оцінку ПІД і ПІТР з використанням Госпітальної шкали тривожності та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)) та опитувальника пацієнта про здоров'я (Patient Health Questionnaire (PHQ-9)) перед виписуванням з Інсультного центру. Вплив факторних ознак оцінювали за величиною відношення шансів (ВШ) та 95 % довірчого інтервалу (ДІ). Для визначення незалежних предикторів збереження ПІД на момент виписування використовували метод побудови і аналізу моделей логістичної регресії.

Результати. Загальна оцінка тяжкості МІ за NIHSS після госпіталізації варіювала від 1 до 29 балів, оцінка за модифікованою шкалою Ренкіна при госпіталізації — від 1 до 5 балів, за індексом Бартел — від 0 до 100 балів. У найгостріший період госпіталізовано 41 (20,5 %) пацієнта, у гострий — 55 (27,5 %), у ранній підгострий — 68 (34,0 %), у пізній підгострий — 13 (6,5 %), у віддалений — 23 (11,5 %). Сума балів за субшкалою HADS-D варіювала від 0 до 18, за субшкалою HADS-A — від 0 до 15. Оцінка за PHQ-9 — від 0 до 21 бала. Згідно з оцінкою за HADS 19 (9,5 %) пацієнтів мали клінічно значущу ПІД, 16 (8,0 %) — клінічно значущі ПІТР. Ознаки клінічно виразного афективного розладу виявлено у 22 (11,0 %) пацієнтів. Результати оцінювання з використанням PHQ-9 свідчили про наявність клінічно вираженої ПІД у 45 (22,5 %) пацієнтів. Оцінки за HADS та PHQ-9 мали сильний прямо пропорційний статистично значущий зв'язок між собою, але не з віком, статтю, підтипом або тяжкістю МІ. Результати однофакторного аналізу свідчили, що ризик клінічно значущих виявів ПІД перед виписуванням (за HADS-D) мав значущий прямо пропорційний зв'язок з віком пацієнта та наявністю фібриляції передсердь, а також обернено пропорційний — з початковими оцінками за індексом Бартел, MMSE, MoCA, лакунарним підтипом ІІ та внутрішньомозковим крововиливом. Ризик помірної чи тяжкої ПІД (за PHQ-9) статистично значущо прямо пропорційно корелював з початковою оцінкою за NIHSS, обернено пропорційно — з початковими оцінками за індексом Бартел, MMSE та MoCA. За результатами багатофакторного аналізу, незалежними предикторами ПІД (HADS-D > 10 балів) були 4 ознаки: початкова оцінка за MMSE (ВШ 0,93; 95 % ДІ 0,88—0,98, у середньому на кожен додатковий бал, $p = 0,006$), наявність артеріальної гіпертензії (ВШ 8,5; 95 % ДІ 0,9—76,3; $p = 0,057$) або ожиріння (ВШ 0,23; 95 % ДІ 0,05—1,14; $p = 0,072$), а також госпіталізація пізніше 30-ї доби від початку захворювання. Прогностична модель на основі цих ознак мала відмінну чутливість (94,7 %) та задовільну специфічність (73,3 %) і давала змогу прогнозувати розвиток ПІД з хорошою точністю (AUC = 0,847). Незалежними предикторами помірної чи тяжкої ПІД (PHQ-9 > 9 балів) були 3 чинники: старший вік пацієнта (ВШ 1,04; 95 % ДІ 1,00—1,08, у середньому на кожен додатковий рік, $p = 0,028$), нижча початкова оцінка за MoCA (ВШ 0,94; 95 % ДІ 0,91—0,98, у середньому при збільшенні оцінки на кожен додатковий бал, $p = 0,005$) та інша чи

Стаття надійшла до редакції 24 липня 2021 р.

Фломін Юрій Володимирович, к. мед. н.,
доцент, зав. Інсультного центру
Тел. (44) 521-30-03. E-mail: y.flomin@oberig.ua

невстановлена причина інсульту. Побудована на основі цих ознак прогностична модель мала лише задовільну чутливість (65,1 %) та специфічність (75,5 %), але хорошу точність прогнозування ПІД (AUC = 0,735).

Висновки. Оцінки за HADS і PHQ-9 у пацієнтів з МІ характеризувалися значною варіабельністю, але свідчили про високу частоту клінічно значущих ПІД або ПІТР. Оцінки за HADS та PHQ-9 корелювали між собою, але не з віком, статтю, підтипом чи тяжкістю інсульту. Пацієнти старшого віку та особи зі значними когнітивними порушеннями при госпіталізації мали вищий ризик розвитку афективних порушень. Розроблені моделі дають змогу з достатньою точністю прогнозувати розвиток ПІД, що може сприяти вчасному виявленню та початку лікування ПІД у пацієнтів з підвищеним ризиком.

Ключові слова: мозковий інсульт, підтипи інсульту, періоди інсульту, постінсультна депресія, постінсультні тривожні розлади, прогностичні моделі.

Одне з ключових завдань системи охорони здоров'я полягає у тому, щоб якомога довше зберігати та підтримувати незалежність у повсякденному житті в осіб з хронічними неврологічними та психічними розладами [16]. Результати епідеміологічних досліджень свідчать, що афективні розлади, такі як депресія чи тривожні розлади, і цереброваскулярні захворювання, зокрема мозкові інсульти (МІ), є поширеними хворобами та провідними причинами погіршення здоров'я і зменшення тривалості життя [11, 22]. Є багато повідомлень про взаємозв'язок між депресією та підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, зокрема встановлено, що депресія підвищує ризик ішемічної хвороби серця і МІ [6, 14, 23]. Попри те, що у клінічній практиці у пацієнтів після МІ традиційно більше уваги приділяють руховим, мовним і чутливим порушенням, саме когнітивні, емоційні та поведінкові розлади можуть мати найбільший обернено пропорційний вплив на повсякденну життєдіяльність, соціальні зв'язки і тривалість життя [29, 34]. Особливої уваги потребують афективні порушення у пацієнтів після МІ, зокрема постінсультна депресія (ПІД) та постінсультні тривожні розлади (ПІТР), які впливають на тривалість, вартість і результати лікування пацієнтів з МІ, а також на якість та тривалість їхнього життя [7, 13, 21, 27].

Постінсультна депресія є одним з найчастіших ускладнень і предиктором гірших результатів лікування МІ, зокрема поганого відновлення функціональної спроможності, безсоння, когнітивних порушень, соціальної ізоляції, повторного інсульту та смерті [7]. Вважають, що ПІД уражає близько третини (від 13 до 53 %) пацієнтів з МІ [10]. Автори систематичних оглядів і метааналізу досліджень дійшли висновку, що поширеність ПІД не має істотних відмінностей у будь-які періоди впродовж першого року після МІ і залежно від умов, в яких перебувають пацієнти (лікарня, реабілітаційний центр чи громада). Механізми розвитку ПІД вивчені недостатньо, але більшість дослідників визнають, що патогенез ПІД є багатофакторним (біологічні, психосоціальні та інші чинники) і може значно відрізнятися залежно від особистості пацієнта та періоду захворювання [7, 21]. Тривожні розлади виникають у близько чверті пацієнтів упродовж першого року після МІ, їхня частота є найвищою протягом перших тижнів, потім дещо знижується і залишається стабільною в подальшому [18, 26]. Постінсультні тривожні розлади асоціюються з молодшим віком пацієнта та наявністю депресії чи тривожного розладу до МІ, вищим рівнем залежності від сторонньої допомоги, нижчою якістю життя і меншою участю в соціальному житті [5]. У клінічних випробуваннях лікувальних втручань ПІТР зазвичай розглядали як однорідний феномен і здебільшого акцентували увагу на загальних підходах на кшталт релаксації чи терапії антидепресантами, не враховуючи особливостей лікувальної тактики при різних типах ПІТР (фобічні, загальні (генералізовані) та панічні розлади) [5]. На сьогодні немає достатньо наукових даних, які б дали змогу сформулювати рекомендації щодо ефективного та безпечного лікування ПІТР [17, 21]. Результати низки досліджень суперечливі, розмір вибірки у багатьох з них невеликий, а методологічна якість — різна (від високої до низької). Крім того, у більшості досліджень були вилучені пацієнти з транзиторними ішемічними атаками, тяжкими комунікативними розладами (афазія, порушення свідомості, делірій), тяжкою деменцією чи субарахноїдальним крововиливом, що ставить під сумнів можливість поширення отриманих результатів на загальну популяцію пацієнтів з МІ. Отже, попри соціальне значення і велику кількість досліджень, присвячених афективним порушенням, багато аспектів взаємозв'язку між МІ, депресією та тривожними розладами недостатньо вивчено, а оптимальні підходи до їхньої діагностики і лікування — не розроблено [5, 7, 12, 21, 26, 31].

Діагностика афективних порушень у пацієнтів з МІ часто є складним завданням. Деякі вияви МІ, такі як монотонність мовлення (апрозодія), абулія, апатія, емоційна лабільність, псевдобульбарні порушення (напади насильницького плачу), психомоторна загальмованість чи постійне відчуття втоми, можуть ускладнювати виявлення ПІД, а тяжка афазія нерідко ставить під сумнів можливість оцінювання афективних порушень, тому для своєчасного розпізнання та лікування ПІД і ПІТР необхідно мати високу настороженість та проводити регулярний скринінг, але досі невідомо, які оціночні інструменти є найліпшими для використання у пацієнтів з МІ [21, 31]. Є повідомлення, що шкала депресії Центру епідеміологічних досліджень (Center of Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D)), шкала оцінки депресії

Гамільтона (Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)), госпітальна шкала тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)) та опитувальник пацієнта про здоров'я (Patient Health Questionnaire (PHQ-9)) — оптимальні засоби для скринінгу та оцінювання тяжкості ПІД. N. Meader та співавт. дійшли висновку, що при використанні у гострий період МІ найвищу чутливість мала HDRS, а найвищу специфічність — загальна сума балів за HADS, у підгострий та подальші періоди МІ найвищу прямо пропорційну прогностичну цінність — CES-D і HADS [24]. Автори наукової заяви Американської асоціації серця/Американської асоціації інсульту щодо ПІД зазначають, що CES-D, HDRS та PHQ-9 мають достатню чутливість для виявлення ПІД [31]. У канадських настановах з найкращих практик при інсульті є рекомендація проводити скринінг щодо ПІД та ПІТР у всіх пацієнтів з МІ, які можуть бути оцінені, у різні періоди захворювання з використанням валідних оціночних інструментів, таких як геріатрична шкала депресії (Geriatric Depression Scale), PHQ-9, HADS і геріатрична анкета щодо тривожності (Geriatric Anxiety Inventory) [21]. PHQ-9 — це шкала для самооцінки депресії з дев'яти пунктів, за допомогою якої оцінюють виразність 9 загальновизнаних виявів депресії. Загальна оцінка варіює від 0 до 27 семи балів. Суму балів інтерпретували так: 0—4 бали — симптоми депресії відсутні, 5—9 балів — ПІД легка, 10—14 балів — помірна, 15—19 балів — помірно тяжка, 20—27 балів — тяжка [20]. У різних дослідженнях використовували різні точки відсікання для PHQ-9, але найкращою точкою відсікання у пацієнтів з МІ є ≥ 10 балів [8]. N. Meader та співавт. підтвердили валідність PHQ-9 і зазначили, що інструмент має чутливість 86 % і специфічність 79 % щодо виявлення ПІД [24]. Однак пізніше T. L Trotter та співавт. поставили під сумнів чутливість та специфічність PHQ-9 у пацієнтів після МІ і наголосили на необхідності подальших досліджень [32].

HADS спеціально розроблено для оцінювання депресивних та тривожних розладів у стаціонарних пацієнтів непсихіатричних відділень і не містить жодного питання про соматичні симптоми, щоб уникнути плутанини із соматичними захворюваннями. До складу шкали входять дві субшкали (HADS-D для депресії та HADS-A для тривожних розладів), кожна з яких містить 7 запитань. Пацієнт має оцінити виразність симптомів протягом останніх 7 днів від 0 (відсутні) до 3 балів (максимальні порушення). Оцінка 8—10 балів в обох субшкалах вважається граничною, ≥ 11 балів — ознакою відповідного розладу [15]. Для загальної суми балів за HADS (HADS-D + HADS-A) відповідні значення становлять 15—18 балів та ≥ 19 балів [35]. I. Bjelland та співавт. підтвердили валідність HADS у стаціонарних пацієнтів і дійшли висновку, що шкала має чутливість та специфічність близько 80 % як для депресії, так і для тривожних розладів, у разі використання рекомендованої точки відсікання ≥ 8 балів для обох субшкал [4]. Однак результати подальших досліджень у пацієнтів після МІ виявили, що у них можуть бути придатнішими нижчі точки відсікання (4—7 балів для HADS-A і 4—8 балів для HADS-D) [2, 28]. Як PHQ-9, так і HADS вважають придатними для використання у пацієнтів після МІ без афазії [21, 33].

Мета роботи — проаналізувати результати оцінювання за допомогою шкал постінсультної депресії та постінсультних тривожних розладів у різні періоди мозкового інсульту, визначити незалежні предиктори постінсультної депресії на момент виписування з інсультного центру, оцінити характеристики відповідних прогностичних моделей.

Матеріали і методи

Вибірка та умови проведення дослідження

Дослідження проведене на базі інсультного центру (ІЦ) — відділення багатопрофільної університетської лікарні (Універсальна клініка «Оберіг»). Структура та процеси в ІЦ відповідають сучасним галузевим стандартам і принципам інтегрованого інсультного блоку: мультидисциплінарна команда фахівців, виконання рекомендацій клінічних настанов, які ґрунтуються на доказах, комплексне обстеження з визначенням найімовірнішої етіології (підтипу) МІ, кваліфікований сестринський догляд, ранній початок комплексної вторинної профілактики, міждисциплінарна реабілітація впродовж усього періоду стаціонарного лікування. Лікуючі лікарі-невропатологи, крім неврологічного огляду, після госпіталізації в ІЦ та перед виписуванням проводили оцінку за допомогою основних інсультних шкал. 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 з контрастним підсиленням, 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 та, 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 жовтнем

2012 р. та вереснем 2018 р., наявність результатів додаткових досліджень та оцінок 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.

Показники, які аналізували

Визначений набір даних про кожного пацієнта лікуючий лікар вносив до спеціально створеної бази даних, звідки необхідні дані потім використовували 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), а також скринінг щодо постінсультних когнітивних порушень за допомогою короткої шкали для дослідження психічного статусу (Mini-Mental State Examination (MMSE)) та Монреальського тесту для оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment (MoCA)). У всіх пацієнтів перед виписуванням з ІЦ проводили оцінку щодо ПІД і ПІТР за допомогою затвердженого перекладу PHQ-9 та HADS українською мовою [15].

Як незалежні змінні використано тип і підтип МІ, вік, стать, початкові оцінки за NIHSS, ІБ, МШР, MMSE та MoCA, а також період МІ.

Активними курцями вважали пацієнтів, які курили до МІ або кинули курити менше ніж за 3 міс до МІ. Як зловживання алкоголем розцінювали споживання > 7 од. алкоголю (еквівалент — 10 г етанолу) протягом тижня або більше 3 од. у будь-який день (для жінок) та споживання > 14 од. алкоголю впродовж тижня або понад 4 одиниці алкоголю у будь-який день (для чоловіків). Як ожиріння — індекс маси тіла ≥ 30,0 кг/м^2.

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) [3].

Статистичний аналіз

Якісні змінні наведено у вигляді кількості та частоти, кількісні змінні — у вигляді медіани і міжквартильного інтервалу. Для кількісної оцінки ступеня впливу факторних ознак на ризик виникнення ускладнень використано метод кореляційного аналізу та побудови моделей логістичної регресії. Прогностичну якість моделей оцінювали за показниками чутливості (частка правильно спрогнозованих «випадків») та специфічності (частка правильно спрогнозованих «не-випадків») [25]. Для цих величин розраховано відповідний 95 % довірчий інтервал (ДІ). При аналізі кореляційного зв'язку між змінними за Спірменом при $r > 0,7$ зв'язок розцінювали як сильний, при $r = 0,5—0,7$ — як помірний, при $r < 0,5$ — як слабкий. Адекватність моделей оцінювали за допомогою 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 вважали адекватною при статистично значущій відмінності величини AUC від 0,5 [1]. Вплив факторних ознак оцінювали за величиною відношення шансів (ВШ), для яких розраховували 95 % ДІ [25]. Для відбору мінімального набору факторних ознак, пов'язаних з ризиком «випадку», при побудові багатофакторних моделей прогнозування використовували метод покрокового відкидання/додавання ознак (Stepwise). Оптимальний поріг прийняття рішення для моделі визначали шляхом досягнення максимальної чутливості та специфічності за індексом Youden [11]. Поріг статистичної значущості встановлено на рівні $p = 0,05$. Статистичний аналіз результатів дослідження проводили з використанням пакета MedCalc Statistical Software.

Результати та обговорення

У вибірку дослідження було залучено 200 пацієнтів, з них 92 (46,0 %) жінки та 108 (54,0 %) чоловіків. Медіана віку — 65,6 (58,2—75,1) року. У 172 (86 %) пацієнтів діагностовано ІІ, у 28 (14 %) — ВМК. Серед пацієнтів з ІІ у 58 (33,7 %) виявлено атеротромботичний підтип, у 85 (49,4 %) — кардіоемболічний, у 16 (9,3 %) — лакунарний, у 13 (7,6 %) — ІН. Загальна оцінка тяжкості МІ за NIHSS після госпіталізації варіювала від 1 до 29 балів (медіана — 11 (7—16) балів), оцінка за модифікованою шкалою Ренкіна при госпіталізації — від 1 до 5 балів (медіана — 4 (3—5) балів), за індексом Бартел — від 0 до 100 балів (медіана — 45 (10—80) балів). У найгостріший період госпіталізовано 41 (20,5 %) пацієнта, у гострий — 55 (27,5 %), у ранній підгострий — 68 (34,0 %), у пізній підгострий — 13 (6,5 %), у віддалений — 23 (11,5 %). Отже, 141 (70,5 %) учасник дослідження був госпіталізований протягом перших 30 днів з моменту захворювання на МІ. У вибірці виявлено високу поширеність судинних чинників ризику: 166 (83,0 %) пацієнтів страждали на артеріальну гіпертензію (АГ), 62 (31,0 %) — на цукровий діабет (ЦД), 36 (18,0 %) були активними курцями, 27 (13,5 %) зловживали алкоголем, 57 (28,5 %) страждали на ожиріння, 84 (42,0 %) — на ФП. У 50 (25,0 %) осіб МІ був повторним.

Аналіз оцінок з використанням HADS продемонстрував, що вони варіювали у широких межах. Сума балів за субшкалою HADS-D варіювала від 0 до

18 (медіана — 4 (2,0—7,5) бали), за субшкалою HADS-A — від 0 до 15 (медіана — 5 (3—7) балів). Оцінка за PHQ-9 — від 0 до 21 бала (медіана — 5 (3—9) балів). Серед досліджених пацієнтів 19 (9,5 %) мали клінічно значущу ПІД, 16 (8,0 %) — клінічно значущі ПІТР згідно з оцінкою за субшкалами HADS. Відповідно до загальної оцінки за HADS ознаки клінічно виразного афективного розладу на момент виписування виявлено у 22 (11,0 %) пацієнтів. Результати оцінювання з використанням PHQ-9 свідчили про наявність клінічно вираженої ПІД у 45 (22,5 %) пацієнтів. Висока частота афективних розладів у підгострий період МІ узгоджується з результатами інших досліджень [17, 26, 28, 30], але частота ПІТР в інших дослідженнях була вищою, ніж у нашій вибірці [17, 26]. Це може вказувати на недостатню чутливість HADS-A порівняно з оціночними шкалами, які використовували інші дослідники. N. Meader та співавт. наголошують на тому, що жоден зі скринінгових інструментів не є ідеальним щодо виявлення постінсультних афективних розладів [24].

За результатами аналізу зв'язку оцінок за HADS та PHQ-9 з віком і статтю пацієнтів, типом та підтипом МІ не виявлено статистично значущого зв'язку ($p > 0,1$). У багатьох дослідженнях також не встановлено значущого зв'язку між ПІД і типом/підтипом МІ, віком, статтю чи рівнем освіти пацієнта [7, 21]. У табл. 1 наведено результати кореляційного аналізу між оцінками за PHQ-9, HADS та іншими основними інсультними шкалами (MMSE, MoCA, NIHSS, МШР, ІБ) після госпіталізації і перед виписуванням з ІЦ.

Виявлено сильний прямо пропорційний статистично значущий зв'язок між оцінками за PHQ-9 та HADS перед виписуванням з ІЦ, а також між загальною оцінкою за HADS та оцінками за її субшкалами (HADS-A та HADS-D), зв'язок помірної сили — між оцінками за PHQ-9 та субшкалами HADS. Решта кореляційних зв'язків були слабкими або дуже слабкими (див. табл. 1), тому їх можна не брати до уваги.

Отже, результати цього аналізу продемонстрували взаємозалежність оцінок за шкалами, які використовували для оцінювання афективних порушень у пацієнтів з МІ, але не зв'язок цих оцінок з тяжкістю неврологічного дефіциту чи функціональною спроможністю.

Однофакторний аналіз

Для визначення предикторів збереження ПІТ або ПІТР на момент виписування з ІЦ першим етапом побудовано однофакторні моделі логістичної регресії для прогнозування ризику HADS-D > 10 балів і HADS-A > 10 балів або PHQ-9 > 9 балів за кожною із факторних ознак (табл. 2).

Згідно з результатами однофакторного аналізу (див. табл. 2) установлений статистично значущий ($p < 0,05$) прямо пропорційний зв'язок між ризиком клінічно значущих виявів ПІД перед виписуванням (за оцінкою за HADS-D) і віком пацієнта, наявністю ФП, а також обернено пропорційний зв'язок з початковими оцінками за ІБ, MMSE і MoCA, ЛА підтипом II та ВМК. Для решти факторних ознак значущого зв'язку не виявлено. Продемонстрований

Таблиця 1

Кореляційний зв'язок між оцінками за PHQ-9 і HADS та іншими основними оціночними шкалами у пацієнтів з мозковим інсультом

Шкала		PHQ-9 Перед виписуванням	HADS-A Перед виписуванням	HADS-D Перед виписуванням	HADS Перед виписуванням
PHQ-9	Перед виписуванням	—	0,593	0,636	0,735
HADS-A	Перед виписуванням	0,593	—	0,417	0,772
HADS-D	Перед виписуванням	0,636	0,417	—	0,882
HADS	Перед виписуванням	0,735	0,772	0,882	—
MMSE	Під час госпіталізації	–0,301	–0,207	–0,304	–0,322
	Перед виписуванням	–0,344	–0,274	–0,307	–0,348
MOCA	Під час госпіталізації	–0,337	–0,207	–0,358	–0,358
	Перед виписуванням	–0,351	–0,257	–0,360	–0,375
МШР	Під час госпіталізації	СНВ	СНВ	СНВ	0,108
	Перед виписуванням	0,182	0,138	0,142	0,16
NIHSS	Перед виписуванням	0,210	0,148	0,203	0,215
ІБ	Під час госпіталізації	–0,194	–0,089	–0,147	–0,146
	Перед виписуванням	–0,292	–0,150	–0,256	–0,244

Наведено коефіцієнти рангової кореляції Спірмена при $p < 0,05$.
СНВ — статистично незначущі відмінності коефіцієнта кореляції від 0 ($p > 0,05$).

Таблиця 2

Характеристики однофакторних моделей для прогнозування ризику постінсультних афективних розладів згідно з оцінками за HADS-D, PHQ-9 та HADS-A

Факторна ознака	HADS-D > 10 балів			PHQ-9 > 9 балів			HADS-A > 10 балів		
	b (m)	p	ВШ (95 % ДІ)	b (m)	p	ВШ (95 % ДІ)	b (m)	p	ВШ (95 % ДІ)
Вік	0,046 (0,021)	0,035	1,05 (1,00—1,09)	0,028 (0,014)	0,056	–	–0,024 (0,020)	0,240	–
Стать	0,17 (0,49)	0,721	–	0,38 (0,34)	0,264	–	0,17 (0,52)	0,738	–
NIHSS*	0,050 (0,035)	0,155	–	0,053 (0,025)	0,034	1,05 (1,00—1,11)	0,027 (0,038)	0,472	–
МШР*	0,28 (0,22)	0,211	–	0,27 (0,15)	0,072	–	0,04 (0,21)	0,840	–
ІБ*	–0,020 (0,008)	0,014	0,98 (0,96—0,99)	–0,013 (0,005)	0,014	0,99 (0,98—1,00)	–0,005 (0,008)	0,474	–
MMSE*	–0,064 (0,023)	0,005	0,94 (0,90—0,98)	–0,050 (0,016)	0,002	0,95 (0,92—0,98)	–0,033 (0,024)	0,169	–
MoCA*	–0,081 (0,028)	0,003	0,92 (0,87—0,97)	–0,064 (0,019)	0,001	0,94 (0,90—0,97)	–0,033 (0,027)	0,219	–
Підтип МІ (КЕ — референтний)									
АТ	0,050 (0,035)	0,155	–	–0,06 (0,41)	0,877	–	0,22 (0,63)	0,731	–
ЛА	–0,064 (0,023)	0,005	0,94 (0,90—0,98)	–1,53 (1,06)	0,151	–	0,17 (0,49)	0,721	–
ІН	0,28 (0,22)	0,211	–	0,71 (0,62)	0,275	–	1,37 (0,78)	0,079	–
ВМК	–0,020 (0,008)	0,014	0,98 (0,96—0,99)	–0,12 (0,53)	0,819	–	0,01 (0,85)	0,988	–
Час від появи перших ознак МІ до госпіталізації в ІЦ (0—24 год — референтне значення)									
1—7 діб	–1,02 (1,24)	0,412	–	–0,64 (0,53)	0,226	–	–1,76 (1,14)	0,121	–
8—30 діб	1,09 (0,85)	0,195	–	0,23 (0,49)	0,638	–	0,35 (0,69)	0,607	–
31—90 діб	1,69 (0,88)	0,056	–	0,09 (0,60)	0,881	–	0,33 (0,81)	0,687	–
91—180 діб	1,27 (1,06)	0,231	–	–0,57 (0,85)	0,500	–	–0,26 (1,17)	0,823	–
> 180 днів	1,07 (0,95)	0,260	–	–0,09 (0,60)	0,881	–	–0,87 (1,15)	0,451	–
АГ	1,37 (1,05)	0,192	–	–0,17 (0,42)	0,700	–	0,28 (0,78)	0,719	–
ЦД	–0,16 (0,55)	0,770	–	–0,08 (0,55)	0,837	–	0,02 (0,56)	0,968	–
ФП	1,21 (0,52)	0,019	3,35 (1,22—9,23)	0,36 (0,34)	0,289	–	–0,20 (0,54)	0,704	–
Інсульт в анамнезі	0,62 (0,51)	0,221	–	0,14 (0,39)	0,710	–	–0,91 (0,77)	0,239	–
Активне куріння	–0,60 (0,77)	0,440	–	–0,61 (0,52)	0,241	–	0,14 (0,67)	0,839	–
Зловживання алкоголем	–0,09 (0,79)	0,910	–	–0,43 (0,58)	0,458	–	0,15 (0,80)	0,847	–
Ожиріння	–1,31 (0,76)	0,087	–	0,30 (0,36)	0,416	–	–0,19 (0,60)	0,747	–

** Оцінка під час госпіталізації.*

b — значення коефіцієнта моделі, m — середньоквадратична похибка.

Таблиця 3

Коефіцієнти 4-факторної моделі для прогнозування ризику клінічно виразної депресії у пацієнтів з мозковим інсультом (за HADS-D > 10 балів)

Факторна ознака	b (m)	p	ВШ (95 % ДІ)
Оцінка за MMSE під час госпіталізації	–0,075 (0,027)	0,006	0,93 (0,88—0,98)
АГ	2,14 (1,22)	0,057	8,5 (0,9—76,3)
Ожиріння	–1,47 (0,82)	0,072	0,23 (0,05—1,14)
Час від появи перших ознак МІ до госпіталізації в ІЦ (0—24 год — референтне значення)			
1—7 діб	0,75 (1,28)	0,560	–
8—30 діб	1,62 (1,14)	0,154	–
31—90 діб	2,44 (1,17)	0,037	11,4 (1,2—113)
91—180 діб	2,64 (1,34)	0,049	14,1 (1,0—196)
> 180 днів	1,86 (1,22)	0,127	–

статистично значущий ($p < 0,05$) прямо пропорційний зв'язок між ризиком помірної чи тяжкої ПІД перед виписуванням з ІЦ (відповідно до оцінки за PHQ-9) і початковою оцінкою за NIHSS, а також обернено пропорційний зв'язок з початковими оцінками за ІБ, MMSE та MoCA. Однак статистично значущого зв'язку з клінічно значущими виявами ПІТР перед виписуванням з ІЦ для жодної з факторних ознак не знайдено. Таким чином, на відміну від кореляційного аналізу (див. табл. 1) відповідно до результатів однофакторного аналізу основними чинниками, які збільшують ризик розвитку ПІД, є старший вік пацієнта, тяжчий неврологічний дефіцит, гірший функціональний стан та тяжчі когнітивні порушення після госпіталізації. Інші автори також повідомляли про асоціацію між цими чинниками [7, 12].

Багатофакторні моделі

Для виявлення мінімального набору незалежних предикторів розвитку виразної ПІД (HADS-D > 10 балів) або помірної чи тяжкої ПІД (PHQ-9 > 9 балів) використано метод покрокового відкидання/додавання факторних ознак (з порогом відкидання $p > 0,3$ та порогом додавання $p < 0,2$) у багатофакторній моделі регресії. У табл. 3 наведені результати багатофакторного аналізу для виявлення предикторів клінічно виразної ПІД за HADS-D.

Незалежний зв'язок з клінічно значущою ПІД (HADS-D > 10 балів) мали 4 ознаки, зокрема ризик розвитку клінічно виразної ПІД мав статистично значущу обернено пропорційну залежність від початкової оцінки за MMSE (ВШ 0,93; 95 % ДІ 0,88—0,98, у середньому на кожен додатковий бал, $p = 0,006$; див. табл. 3). Про взаємозалежність між когнітивними та афективними порушеннями у пацієнтів після МІ також дійшли висновку інші дослідники, але роль біологічних та психосоціальних механізмів, які лежать в основі розвитку ПІД, точно не з'ясовано [7, 13]. Установлений прямо пропорційний зв'язок між ризиком ПІД і АГ (ВШ 8,5; 95 % ДІ 0,9—76,3, $p = 0,057$), а також обернено пропорційний зв'язок — з наявністю ожиріння (ВШ 0,23; 95 % ДІ 0,05—1,14, $p = 0,072$), хоча в обох цих випадках ДІ був широким і $p > 0,05$. При аналізі часу до госпіталізації в ІЦ виявлено тенденцію до збільшення ризику ПІД у разі госпіталізації пізніше 30 днів від початку захворювання, але результати багатофакторного аналізу за цим параметром були неоднорідними. Результати однофакторного та багатофакторного аналізу щодо ПІД (згідно з оцінкою за HADS-D) свідчили про прогностичне значення різних чинників, тому необхідно провести додаткові дослідження. Прогностична модель, побудована на виділеному наборі з 4 ознак, виявилась адекватною ($\chi^2 = 25,3$ при 8 ступенях свободи, $p = 0,001$), мала відмінну чутливість (94,7 %) та задовільну специфічність (73,3 %) і давала змогу прогнозувати розвиток ПІД з хорошою точністю (AUC = 0,847). На рис. 1 наведено криву операційних характеристик побудованої моделі.

Результати багатофакторного аналізу з метою виявлення предикторів помірної чи тяжкої ПІД згідно з PHQ-9 наведено у табл. 4.

Отже, предикторами помірної чи тяжкої ПІД (відповідно до оцінок за PHQ-9) у нашій вибірці були 3 чинники: вік, результати скринінгу щодо когнітивних порушень з використанням MOCA та ІН підтипу II (див. табл. 4). Ризик ПІД зростав зі збільшенням віку пацієнта (ВШ 1,04; 95 % ДІ 1,00—1,08, у середньому на кожен додатковий рік, $p = 0,028$) і при нижчих початкових оцінках за MoCA (ВШ 0,94; 95 % ДІ 0,91—0,98, у середньому при збільшенні оцінки на кожен додатковий бал, $p = 0,005$). З огляду на невелику кількість пацієнтів, віднесених до ІН підтипу II ($n = 13$), зв'язок між ПІД і цим підтипом МІ потребує подальшого вивчення. Результати багатофакторного аналізу підтвердили прогностичне значення лише одного чинника, виявленого при однофакторному аналізі, — початкової оцінки за MoCA (див. табл. 2), але решта предикторів виявилися

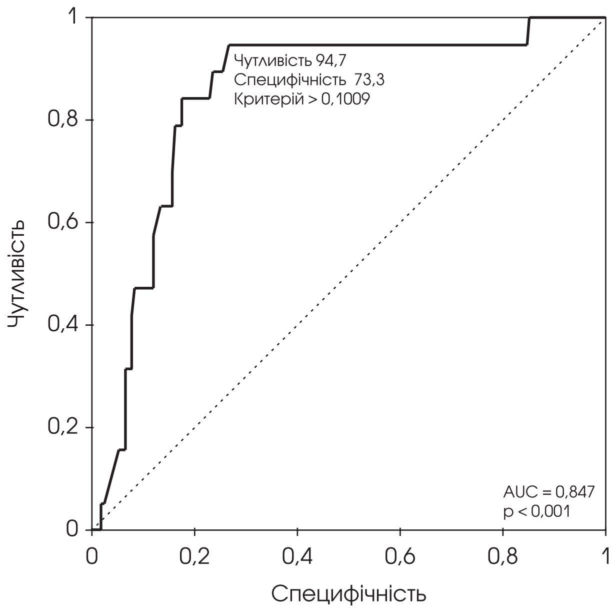

Рис. 1. *ROC-крива 4-факторної прогностичної моделі для оцінки ризику клінічно виразної депресії (оцінка за HADS-D > 10 балів) у пацієнтів з мозковим інсультом*

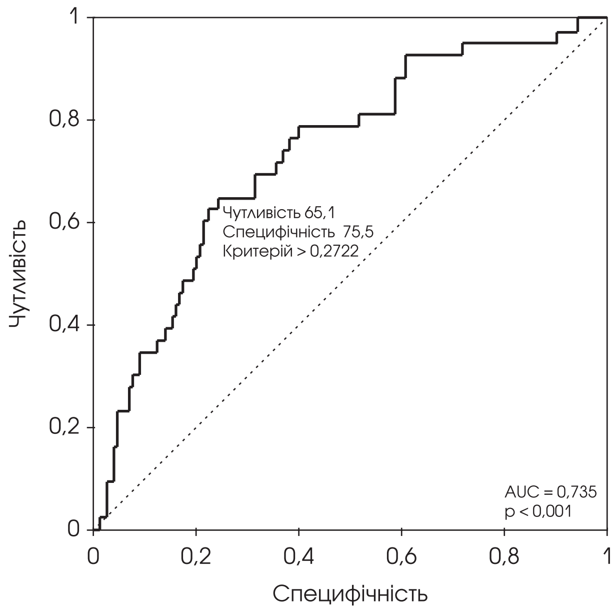

Рис. 2. *ROC-крива 3-факторної прогностичної моделі для оцінки ризику помірної чи тяжкої депресії (оцінка за PHQ-9 > 9 балів) у пацієнтів з мозковим інсультом*

іншими. Побудована на виділеному наборі ознак модель логістичної регресії була адекватною ($\chi^2 = 21{,}2$ при 6 ступенях свободи, $p = 0{,}002$), але мала лише задовільну чутливість (65,1 %) та специфічність (75,5 %), тоді як точність прогнозування ПІД була хорошою (AUC = 0,735). Криву операційних характеристик цієї моделі наведено на рис. 2.

Висновки

Результати оцінювання афективних порушень у пацієнтів з МІ з використанням шкал HADS та PHQ-9 характеризувалися значною варіабельністю, але свідчили про високу частоту клінічно значущих афективних порушень: згідно з оцінкою за допомогою субшкал HADS, виразну ПІД мали 9,5 % пацієнтів, виражені ПІТР — 8,0 %, а відповідно до PHQ-9 помірна чи тяжка ПІД була наявною у 22,5 % пацієнтів.

Виразність афективних порушень (HADS та PHQ-9) у нашій вибірці не залежала від віку чи статі пацієнтів, типу чи підтипу МІ.

Відповідно до результатів кореляційного аналізу, оцінювання за шкалами HADS та PHQ-9 мали сильний прямо пропорційний зв'язок між собою, але не з оцінками тяжкості неврологічного дефіциту (NIHSS), когнітивних порушень (MMSE та MoCA) чи функціональної спроможності (ІБ та МШР) пацієнтів.

Результати однофакторного регресійного аналізу продемонстрували, що основними чинниками, які збільшують ризик розвитку ПІД, є старший вік пацієнта, тяжчий неврологічний дефіцит (NIHSS), гірший функціональний стан (ІБ) і тяжчі когнітивні порушення (MMSE, MoCA) після госпіталізації.

За результатами багатофакторного аналізу незалежними предикторами ПІД були більш виразні когнітивні порушення (нижчі оцінки за MMSE у разі

Таблиця 4

Коефіцієнти 3-факторної моделі для прогнозування ризику помірної чи тяжкої депресії у пацієнтів з мозковим інсультом (за PHQ-9 > 9 балів)

Факторна ознака	b (m)	p	ВШ (95 % ДІ)
Вік	0,040 (0,018)	0,028	1,04 (1,00—1,08)
Оцінка за MoCA під час госпіталізації	–0,058 (0,021)	0,005	0,94 (0,91—0,98)
Підтип інсульту (АТ — референтний)			
ІН	1,50 (0,76)	0,048	4,5 (1,0—20)
ВМК	–0,36 (0,60)	0,556	–
КЕ	–0,35 (0,47)	0,452	–
ЛА	–0,78 (1,12)	0,488	–

використання HADS-D чи за MoCA у разі застосування PHQ-9) після госпіталізації та вік пацієнта (у разі PHQ-9), що вказує на більшу схильність пацієнтів зі значними когнітивними розладами до розвитку афективних порушень.

Розроблені прогностичні моделі дають змогу з достатньою точністю оцінити ризик розвитку ПІД, що може сприяти своєчасному виявленню та початку лікування ПІД у пацієнтів з підвищеним ризиком.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Ю. Ф., В. Г., С. М.; збір та підготовка матеріалу, написання тексту — Ю. Ф.; статистичне опрацювання даних — В. Г.; редагування тексту — Ю. Ф., С. М., Л. С.

Література

1. Гур'янов В. Г., Лях Ю. Є., Парій В. Д., Короткий О. В., Чалий О. В. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics): для магістрів, інтернів, клінічних ординаторів та аспірантів галузі знань «Охорона здоров'я». — Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. — Київ: Вістка, 2018. — 206 с.
2. Aben I., Verhey F., Lousberg R., Lodder J., Honig A. Validity of the Beck depression inventory, hospital anxiety and depression scale, SCL-90, and Hamilton depression rating scale as screening instruments for depression in stroke patients // Psychosomatics. — 2002. — Vol. 43 (5). — P. 386—393. doi: 10.1176/appi.psy.43.5.386.
3. 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.
4. Bjelland I., Dahl A. A., Haug T. T., Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review // J. Psychosom. Res. — 2002. — Vol. 52 (2). — P. 69—77. doi: 10.1016/s0022-3999 (01)00296-3.
5. Chun H. Y., Whiteley W. N., Dennis M. S., Mead G. E., Carson A. J. Anxiety after stroke: the importance of subtyping // Stroke. — 2018. — Vol. 49 (3). — P. 556—564.
6. Correll C. U., Solmi M., Veronese N. et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls // World Psychiatry. — 2017. — Vol. 16 (2). — P. 163—180. doi: 10.1002/wps.20420.
7. Das J., Rajanikant G. K. Post stroke depression: The sequelae of cerebral stroke // Neurosci Biobehav. Rev. — 2018. — Vol. 90. — P. 104—114. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.04.005.
8. de Man-van Ginkel J. M., Gooskens F., Schepers V. P. M., Schuurmans M. J., Lindeman E., Hafsteinsdóttir T. B. Screening for post-stroke depression using the patient health questionnaire // Nurs Res. — 2012. — Vol. 61 (5). — P. 333—341. doi: 10.1097/NNR.0b013e31825d9e9e.
9. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. — Geneva: World Health Organization, 2017 (available at: https://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/; accessed on December 26, 2020).
10. Fournier L. E., Beauchamp J. E. S., Zhang X. et al. Assessment of the progression of poststroke depression in ischemic stroke patients using the Patient Health Questionnaire-9 // J. Stroke. Cerebrovasc. Dis. — 2020. — Vol. 29 (4). — 104561. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104561.
11. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990—2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // Lancet. — 2020. — Vol. 396 (10258). — P. 1204—1222. doi: 10.1016/S0140-6736 (20)30925-9.
12. Hackett M. L., Kohler S., O'Brien J. T., Mead G. E. Neuropsychiatric outcomes of stroke // Lancet. — Neurol. — 2014. — Vol. 13 (5). — P. 525—534. doi: 10.1016/S1474-4422 (14)70016-X.
13. Hama S., Yoshimura K., Yanagawa A. et al. Relationships between motor and cognitive functions and subsequent post-stroke mood disorders revealed by machine learning analysis // Sci. Rep. — 2020. — Vol. 10 (1). — 19571. doi: 10.1038/s41598-020-76429-z.
14. Harshfield E. L., Pennells L., Schwartz J. E. et al., Emerging Risk Factors Collaboration. Association Between Depressive Symptoms and Incident Cardiovascular Diseases // JAMA. — 2020. — Vol. 324 (23). — P. 2396—2405.
15. Hobzey M. K., Pinchuk I. Y., Martsenkovsky I. A. et al. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Depression (mild, moderate, severe depressive episodes without somatic syndrome or with somatic syndrome, recurrent depressive disorder, dysthymia)» (in Ukrainian). Approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 25.12.2014 № 1003 (accessed online at https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1003282-14#Text).
16. Khachaturian Z. S., Kuller L. H., Khachaturian A. S. Strategic goals and roadmap for dementia prevention by stroke prevention // Alzheimers Dement. — 2019. — Vol. 15 (7). — P. 865—869. doi: 10.1016/j.jalz.2019.06.003.
17. Knapp P., Campbell Burton C. A., Holmes J. et al. Interventions for treating anxiety after stroke // Cochrane Database Syst. Rev. — 2017. — Vol. 5. — CD008860. doi: 10.1002/14651858.CD008860.pub3.
18. Knapp P., Dunn-Roberts A., Sahib N. et al. Frequency of anxiety after stroke: An updated systematic review and meta-analysis of observational studies // Int. J. Stroke. — 2020. — Vol. 15 (3). — P. 244—255. doi: 10.1177/1747493019896958.
19. Krishnamurthi R. V., Ikeda T., Feigin V. L. Global, regional and country-specific burden of ischaemic stroke, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017 // Neuroepidemiology. — 2020. — Vol. 54 (2). — P. 171—179. doi: 10.1159/000506396.
20. Kroenke K., Spitzer R. The PHQ-9: a new depression diagnostic and severity measure // Psychiatr Ann. — 2002. — Vol. 32 (9). — P. 509—521. doi: 10.3928/0048-5713-20020901-06.
21. Lanctot 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. — Vol. 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.
22. Leading causes of death and disability 2000—2019: A visual summary. WHO, 2020 (available at: https://www.who.int/data/stories/leading-causes-of-death-and-disability-2000-2019-a-visual-summary; accessed on December 26, 2020).
23. Li M., Zhang X. W., Hou W. S., Tang Z. Y. Impact of depression on incident stroke: a meta-analysis // Int. J. Cardiol. — 2015. — Vol. 180. — P. 103—110. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.198.
24. Meader N., Moe-Byrne T., Llewellyn A., Mitchell A. J. Screening for poststroke major depression: a meta-analysis of diagnostic validity studies // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2014. — Vol. 85. — P. 198—206. doi: 10.1136/jnnp-2012-304194.
25. Petrie A., Sabin C. Medical Statistics at a Glance, 3rd ed. — Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2009. — 180 p.
26. Rafsten L., Danielsson A., Sunnerhagen K. S. Anxiety after stroke: A systematic review and meta-analysis // J. Rehabil. Med. — 2018. — Vol. 50 (9). — P. 769—778. doi: 10.2340/16501977-2384.
27. Rakofsky J., Rapaport M. Mood Disorders // Continuum (Minneap Minn). — 2018. — Vol. 24 (3). — P. 804—827. doi: 10.1212/CON.0000000000000604.
28. Sagen U., Vik T. G., Moum T., Mørland T., Finset A., Dammen T. Screening for anxiety and depression after stroke: comparison of the Hospital Anxiety and Depression Scale and the Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale // J. Psychosom. Res. — 2009. — Vol. 67 (4). — P. 325—332. doi: 10.1016/j.jpsychores.2009.03.007.

29. 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.
30. Slenders J. P. L., Verberne D. P. J., Visser-Meily J. M. A., Van den Berg-Vos R. M., Kwa V. I. H., van Heugten C. M. Early cognitive and emotional outcome after stroke is independent of discharge destination // J. Neurol. — 2020. — Vol. 267 (11). — P. 3354—3361.
31. Towfighi A., Ovbiagele B., El Husseini N. et al., American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Poststroke Depression: a Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. — 2017. — Vol. 48. — P. e30-e43.
32. Trotter T. L., Denny D. L., Evanson T. A. Reliability and validity of the Patient Health Questionnaire-9 as a screening tool for post-stroke depression // J. Neurosci. Nurs. — 2019. — Vol. 51 (3). — P. 147—152. doi: 10.1097/JNN.0000000000000442.
33. Turner A., Hambridge J., White J. et al. Depression screening in stroke: a comparison of alternative measures with the structured diagnostic interview for the diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition (major depressive episode) as criterion standard // Stroke. — 2012. — Vol. 43 (4). — P. 1000—1005.
34. Turner–Stokes L., Pick A., Nair A., Disler P. B., Wade D. T. Multi-disciplinary rehabilitation for acquired brain injury in adults of working age // Cochrane Database Syst. Rev. — 2015. — Vol. (12). — CD004170.
35. Zigmond A. S., Snaith R. P. The Hospital Anxiety and Depression Scale // Acta Psychiatr. Scand. — 1983. — Vol. 67 (6). — P. 361—370.

Y. V. FLOMIN [1], S.O. MALYAROV [1], V. G. GURYANOV [2], L. I. SOKOLOVA [2]

[1] Medical Center «Universal Clinic *Oberig*», Kyiv

[2] Bogomolets National Medical University, Kyiv

Assessment and prediction of affective disorders in patients after cerebral stroke using modern measurement scales

Objective — to analyze the results of scale-based assessments of post-stroke depression (PSD) and post-stroke anxiety disorders (PSAD) in different phases of cerebral stroke (CS) as well as to determine independent predictors of PSD at discharge from the Stroke Center (StC), and to evaluate the characteristics of the respective predictive models.

Methods and subjects. Two hundred patients, including 92 (46.0 %) women and 108 (54.0 %) men with the median age of 65.6 years (IQR 58.2—75.1) were enrolled. The health status of all patients was assessed after hospitalization using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Barthel Index, Modified Rankin Scale, Mini-Mental State Examination (MMSE), and Montreal Cognitive Assessment (MoCA). 172 (86.0 %) patients were diagnosed with ischemic stroke (IS), 28 (14.0 %) — intracerebral hemorrhage. Among patients with IS, 58 (33.7 %) had an atherothrombotic subtype, 85 (49.4 %) had a cardioembolic subtype, 16 (9.3 %) had a lacunar subtype, 13 (7.6 %) had another or unknown subtype. The PSD and PSAD were assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) before discharge from the Stroke Center. The impact of factors was assessed by odds ratio (OR) and its 95 % confidence interval (95 % CI). The method of constructing and analyzing logistic regression models was used to determine independent predictors of PSD at discharge.

Results. The baseline NIHSS score ranged from 1 to 29. The mRS scores upon admission were from 1 to 5, and the BI scores from 0 to 100. Forty-one (20.5 %) patients were admitted in the hyperacute period, 55 (27.5 %) in the acute period, 68 (34.0 %) in the early subacute period, 13 (6.5 %) in the late subacute period, and 23 (11.5 %) in the chronic phase of stroke. The HADS-D score ranged from 0 to 18, and the HADS-A score from 0 to 15. PHQ-9 scores ranged from 0 to 21. Based on the HADS score, 19 (9.5 %) of the patients had clinically significant PSD and 16 (8.0 %) of the participants had clinically significant PSAD. According to the total HADS score, 22 (11.0 %) of the patients had clinically significant affective disorders. With PHQ-9 showed that clinically significant PSD was detected in 45 (22.5 %) patients. The HADS and PHQ-9 scores had a strong positive significant correlation, but neither of them correlated with the age or sex of the patients, the subtype or severity of CS. However, univariate analysis showed that the risk of clinically significant PSD at discharge (according to HADS-D) was significantly directly related to age and atrial fibrillation in addition to inverse relationship with the BI, MMSE and MoCA scores, LA subtype of IS and ICH. The risk of moderate to severe PSD (according to PHQ-9) had a statistically significant direct corelation with the initial NIHSS score, as well as an inverse corelation with the baseline BI, MMSE, and MoCA scores. In multivariate analysis, 4 features were independently associated with PSD (HADS-D > 10) at discharge: initial MMSE score (OR 0.93; 95 % CI 0.88—0.98, on average, for each additional point, p = 0.006), arterial hypertension (OR 8.5; 95 % CI 0.9—76.3; p = 0.057) or obesity (OR 0.23; 95 % CI 0.05—1.14; p = 0.072) as well as hospitalization after 30 days from CS onset. The predictive model based on these 4 variables had excellent sensitivity (94.7 %) and satisfactory specificity (73.3 %) and could assess the risk of developing PSD with good accuracy (AUC = 0.847). Furthermore, three factors were independent predictors of moderate or severe PSD (PHQ-9 > 9) at discharge: age (OR 1.04; 95 % CI 1.00—1.08, on average, for each additional year, p = 0.028), the baseline MoCA score (OR 0.94; 95 % CI 0.91—0.98, on average, with an increase in the score for each additional point, p = 0.005) and UN subtype of IS. The prognostic model based on the latter 3 variables had satisfactory sensitivity (65.1 %) and specificity (75.5 %), but good accuracy of PSD prediction (AUC = 0.735).

Conclusions. The HADS and PHQ-9 scores in CS patients varied widely, and indicated high prevalence of clinically significant PSD and PSAD. HADS and PHQ-9 scores correlated with each other, but not with age, sex, subtype, or severity of stroke. Elderly patients with significant cognitive impairment on admission were at a higher risk of affective disorders. The prognostic models allow accurate PSD prediction, which can contribute to the timely detection and initiation of PSD treatment in patients at risk.

Keywords: Cerebral stroke, stroke subtypes, stroke phase, post-stroke depression, post-stroke anxiety disorders, prognostic models.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Фломін Ю. В., Маляров С. О., Гур'янов В. Г., Соколова Л. І. Оцінка та прогноз афективних розладів у пацієнтів після мозкового інсульту з використанням сучасних шкал // Український неврологічний журнал. — 2022. — № 1—2. — С. 24—33. http://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-24.

Flomin YV, Malyarov SO, Guryanov VG, Sokolova LI. Assessment and prediction of affective disorders in patients after cerebral stroke using modern measurement scales (in Urkainian). Ukrainian Neurological Journal. 2022;1—2:24-33. http://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-24.

ISSN 1998-4235 (Print) • ISSN 2522-1183 (Online)
Український неврологічний журнал.— 2022.— № 1—2.— С. 34—40.

DOI: https://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-34
УДК 616.832-004.2-009.7:616.831.47

М. І. БОЖЕНКО [1], Т. І. НЕГРИЧ [1], А. О. БАЧУН [1, 2]

[1] Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
[2] МЦ «АБСолют МЕД», Львів

Зменшення об’єму і асиметрія таламусів як маркери прогресування розсіяного склерозу, характеристик болю та низької якості життя у хворих на розсіяний склероз

Мета — проаналізувати зв’язок між зміною об’єму таламуса у хворих на розсіяний склероз (РС) і характеристиками клінічного перебігу РС, больових синдромів та якості життя пацієнтів, оцінити можливості використання зміни об’єму таламуса для об’єктивізації цих характеристик.

Матеріали і методи. У Львівському обласному центрі РС обстежили 17 осіб з підтвердженим діагнозом РС. Зібрано скарги й анамнез, проведено аналіз медичної документації, неврологічний і загальний медичний огляд пацієнтів. Для оцінки якості життя використали опитувальник SF-36, для оцінки тривожності і депресії — госпітальну шкалу тривожності та депресії (HADS), для оцінки характеристик больових синдромів — опитувальники Pain Detect, візуальну аналогову шкалу, SF-MPQ-2. Проводили магнітно-резонансну томографію з обробкою даних за алгоритмом VolBrain і аналізом об’єму таламусів.

Результати. Медіана віку у вибірці становила 37,0 (35,0; 46,0) років. Серед пацієнтів було 82,35 % жінок і 17,65 % чоловіків. Тривалість захворювання — від 0 до 25 років, медіана — 12 (5,0; 18,0) років. Оцінка за розширеною шкалою інвалідизації (Expanded Disability Status Scale (EDSS)) — 3,5 (3,0; 4,0) бала. Медіана кількості загострень РС до обстеження в анамнезі пацієнтів — 12,0 (8,0; 18,0). Збільшення кількості загострень загалом ($r_s = -0{,}728$; $p = 0{,}001$) і загострень за 3 роки ($r_s = -0{,}557$; $p = 0{,}020$) пов’язане зі зменшенням об’єму таламуса. Зв’язок з кількістю загострень за останній рік, тривалістю перебігу РС та оцінкою за EDSS не встановлено. Виявлено статистично значущий кореляційний зв’язок ($r_s = -0{,}519$; $p = 0{,}037$) між асиметрією таламусів та нейропатичним компонентом болю за Pain Detect, а також між збільшенням об’єму правого і лівого таламусів та збільшенням середньої інтенсивності болю за візуальною аналоговою шкалою і нейропатичним компонентом болю за SF-MPQ-2. Асиметрія таламусів мала виразний взаємозв’язок зі зменшенням фізичного компонента якості життя ($r_s = -0{,}679$; $p = 0{,}003$), а саме фізичного функціонування ($r_s = -0{,}697$; $p = 0{,}002$), останній статистично значущо пов’язаний з об’ємом таламусів ($r_s = +0{,}509$; $p = 0{,}037$), зокрема лівого ($r_s = +0{,}592$; $p = 0{,}012$).

Висновки. Зміни об’єму таламуса є перспективним маркером оцінки прогресування РС, характеристик болю та якості життя. Зменшення об’єму таламуса у хворих на РС можна розглядати як маркер прогресування РС (кількості загострень у цілому та за останні роки хвороби). Підвищення середньої інтенсивності болю та нейропатичного компонента болю пов’язані з меншою атрофією правого і лівого таламусів у хворих на РС. Асиметрію таламусів у хворих на РС у бік зменшення об’єму лівого таламуса можна розглядати як предиктор зниження фізичного компонента якості життя, зокрема фізичного функціонування.

Ключові слова: розсіяний склероз, таламус, об’єм, якість життя, біль, тривожність, депресія.

З часу першої публікації Ж.-М. Шарко «Sclérose en Plaques» у XIX ст. розсіяний склероз (РС) тривалий час вважали типовим захворюванням з первинним ураженням білої речовини головного та спинного мозку, яке виникає внаслідок автоімунної реакції, спрямованої проти компонентів мієліну, внаслідок чого виникають множинні вогнища запальної демієлінізації білої речовини [8].

Стаття надійшла до редакції 17 січня 2022 р.

Боженко Мирослав Ігорович, асистент кафедри неврології
http://orcid.org/0000-0002-2105-9808. E-mail: dr.bozhenko@gmail.com

Однак з появою нових даних паталогоанатомічних досліджень установлено залучення сірої речовини. За останніх 10—15 років дослідження підтвердили, що локальне ураження сірої речовини і подальша атрофія сірої речовини наявні вже на ранніх стадіях РС і розвиваються швидше, ніж патологія білої речовини [6, 12].

У другій половині XX ст. стало зрозумілим, що деякі клінічні ознаки РС (когнітивні порушення та епілептичні напади) не можна пояснити лише патологією білої речовини головного мозку. Впровадження нових гістопатологічних і нейровізуалізаційних методик поліпшило розуміння патології сірої речовини головного мозку при РС [5, 17]. Деякі дослідження продемонстрували, що пошкодження білої речовини можуть бути просторово пов'язані з подальшою атрофією кіркової і підкіркової сірої речовини головного мозку при РС [15]. В інших дослідженнях показано, що більша частина атрофічних змін сірої речовини головного мозку не пов'язана з ураженням білої речовини [20].

Функціональна діяльність мозку ґрунтується на локальній обробці та ефективній інтеграції інформації між різними його ділянками. Вивчення структурних і функціональних аномалій мозку, що виникають при неврологічних захворюваннях, дає змогу виявити механізми, пов'язані з їхніми клінічними виявами. Для інтеграції цих знань у щоденну клінічну практику слід провести пошук маркерів, які будуть широкодоступними, не потребуватимуть значних витрат та будуть простими в оцінці. Потенційним маркером і перспективною ціллю для дослідження у хворих на РС є така структура підкіркової сірої речовини як таламус. Останній з множинними реципрокними зв'язками чутливий до запальних процесів, що відбуваються у різних ділянках мозку пацієнтів із РС, тому може слугувати «барометром» для дифузного ураження паренхіми мозку при РС [18].

Мета роботи — проаналізувати зв'язок між зміною об'єму таламуса у хворих на розсіяний склероз і характеристиками клінічного перебігу розсіяного склерозу, больових синдромів та якості життя пацієнтів, оцінити можливості використання зміни об'єму таламуса для об'єктивізації цих характеристик.

Матеріали і методи

У Львівському обласному центрі РС на базі неврологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні обстежили 17 осіб із підтвердженим діагнозом РС за критеріями Мак-Дональда (2017) із ремітивно-рецидивним типом перебігу.

Критерії залучення пацієнтів у дослідження: підтверджений за критеріями Мак-Дональда (2017) РС, вік понад 18 років, згода пацієнта на участь у дослідженні. Критерії вилучення з дослідження: тяжкі супутні вроджені та набуті захворювання, інші серйозні неврологічні захворювання в анамнезі.

Після отримання письмової інформованої згоди на участь у дослідженні зібрано скарги і анамнез, проведено аналіз медичної документації, неврологічний і загальний медичний огляд пацієнтів. Для оцінювання якості життя використали опитувальник Medical Outcomes Study 36—Item Short-Form Health Status (SF-36). Оцінки дескрипторів характеристик якості життя у SF-36 проаналізували, закодували, підсумували та перетворили за шкалою від 0 (низька якість життя) до 100 (оптимальна якість життя). Для оцінки тривожності і депресії використали Госпітальну шкалу тривожності та депресії (HADS). У хворих на РС, у яких протягом останнього місяця були скарги на біль, характеристики больових синдромів оцінювали за допомогою опитувальників Pain Detect, візуальної аналогової шкали оцінювання болю (ВАШ) та опитувальника Short-form McGill Pain Questionnaire-2 (SF-MPQ-2).

Проводили сканування голови хворих на РС за допомогою високопольного магнітно-резонансного томографа Siemens Avanto 1,5 Тл у режимах T1MPERAGE та FLAIR, з вокселем $1 \times 1 \times 1$ у сагітальних проєкціях та обробкою отриманих даних за алгоритмом VolBrain, який є набором завдань з обробки зображень для поліпшення якості вхідних зображень, їхнього знешумлення та встановлення конкретної просторової геометрії та інтенсивності [9].

Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою стандартних методів із застосуванням пакета прикладних програм MS Excel, RStudio v. 1.1.442 і R Commander v. 2.4—4. Описові дані наведені як медіана (Me) та міжквартильний розмах (Q1 — перший квартиль (25-й процентиль), Q3 — третій квартиль (75-й процентиль)) у разі негауссівського розподілу показників у варіаційному ряду ознак, який визначили за допомогою критерію Шапіро — Вілка. Для оцінки зв'язків між показниками провели кореляційний аналіз за Спірменом. Статистично значущими вважали результати при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Медіана віку у вибірці становила 37,0 [35,0; 46,0] років. Серед пацієнтів було 82,35 % жінок і 17,65 % чоловіків. Тривалість захворювання — від 0 до 27 років, медіана — 12 [5,0; 18,0] років. Оцінка за розширеною шкалою інвалідизації (Expanded Disability Status Scale (EDSS)) — 3,5 [3,0; 4,0] бала. Медіана кількості загострень РС до обстеження в анамнезі пацієнтів — 12,0 [8,0; 18,0]. У 88,24 % хворих на РС протягом останнього місяця були больові синдроми, такі як постійний біль у кінцівках, тригемінальна невралгія, феномен Лерміттa, скелетно-м'язовий біль, біль у спині, мігрень, головний біль напруження, болючі тонічні спазми, біль при спастичності.

У дослідженні, проведеному італійськими науковцями, встановлено наявність атрофії таламуса у хворих на РС порівняно з контрольною групою здорових осіб, яка була виразнішою при формах РС, що прогресують [13].

Для встановлення взаємозв'язку між зміною об'єму таламуса і характеристиками перебігу РС, якості життя, болю, тривожності та депресії проведено волуметричний аналіз таламусів хворих на РС з визначенням об'ємів правого та лівого таламуса, а також оцінку наявності їхньої асиметрії. Внутрішньочерепний об'єм є важливим показником нормалізації, який використовують у морфометричних аналізах для корекції розміру голови [8]. Тому для вилучення чинника розміру голови всі об'єми таламуса були нормалізовані щодо внутрішньочерепного об'єму [8].

Проведено аналіз взаємозв'язку між об'ємом таламуса та основними характеристиками перебігу РС (табл. 1).

Збільшення кількості загострень загалом ($r_s = -0,728$, $p = 0,001$) і загострень за 3 роки ($r_s = -0,557$, $p = 0,020$) пов'язані зі зменшенням об'єму таламуса (див. табл. 1). Статистично значущий взаємозв'язок з тривалістю перебігу РС і кількістю загострень за останній рік не встановлено. Порівняли об'єми таламусів хворих на РС, які мали 10 і менше загострень РС, з хворими на РС, що мали понад 10 загострень (рис. 1). Об'єм таламуса хворих на РС, що мали понад 10 загострень, статистично значущо менший за такий у хворих, що мали 10 загострень та менше ($p = 0,001$). Зменшення об'єму таламуса можна розглядати як маркер кількості загострень у цілому та кількості загострень за останні роки хвороби. Це підтверджує теорію, що таламус може слугувати «барометром» для дифузного ураження паренхіми мозку при РС, що продемонстровано раніше на тваринних моделях [18].

У недавно опублікованому радіологічному дослідженні [2] не виявлено кореляції між зміною об'ємів підкіркової сірої речовини і тяжкістю захворювання. Більшість показників уражень білої речовини мали слабкий зв'язок із тяжкістю

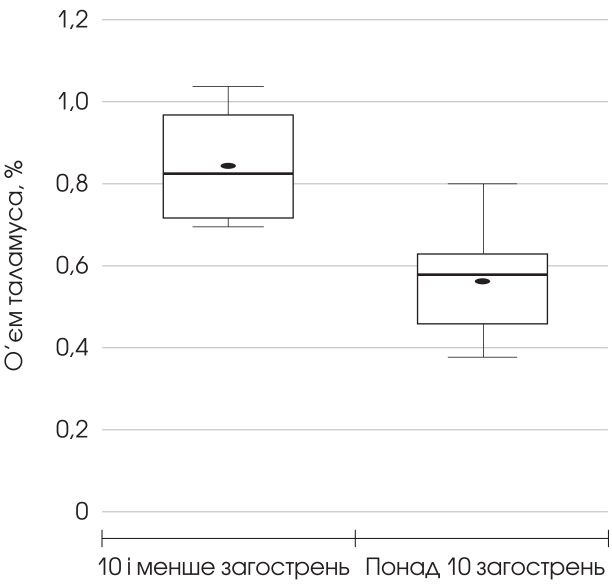

***Рис. 1.** Відмінність об'ємів таламуса хворих на РС, які мали 10 і менше загострень РС, з хворими, що мали понад 10 загострень*

захворювання. Однак це дослідження фокусувалося на радіологічних особливостях, не повною мірою розкриваючи клінічні характеристики перебігу РС і враховуючи лише оцінку за EDSS [2]. У нашому дослідженні також не встановлено статистично значущого взаємозв'язку між змінами об'єму таламуса та оцінкою за шкалою EDSS (див. табл. 1).

Клінічний приклад

Хвора на РС, якій проведено магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку з різницею в 1 рік, протягом якого відбулося 1 загострення (рис. 2).

У хворої на РС молодого віку зменшилися об'єми обох таламусів протягом року та відбулося 1 загострення, що ілюструє взаємозв'язок між об'ємом таламуса та прогресуванням РС (див. рис. 1).

Таблиця 1

Кореляції між об'ємом таламуса та основними характеристиками перебігу розсіяного склерозу

	Об'єм таламуса	Відносний об'єм таламуса	Відносний об'єм правого таламуса	Відносний об'єм лівого таламуса	Асиметрія таламусів
Вік початку РС	−0,208	−0,320	−0,329	−0,294	0,055
Термін до встановлення діагнозу	0,237	0,343	0,381	0,415	−0,046
Тривалість хвороби	−0,390	−0,167	−0,097	−0,262	0,183
Кількість загострень РС за 3 роки	−0,557*	−0,481	−0,465	−0,485*	0,123
Кількість загострень РС на рік	0,008	0,126	0,173	0,008	0,324
Кількість загострень РС загалом	−0,728**	−0,633**	−0,590*	−0,587*	0,170
Оцінка за EDSS	−0,396	−0,334	−0,267	−0,285	0,174

*Статистично значущий кореляційний зв'язок: * p < 0,05; ** p < 0,01.*

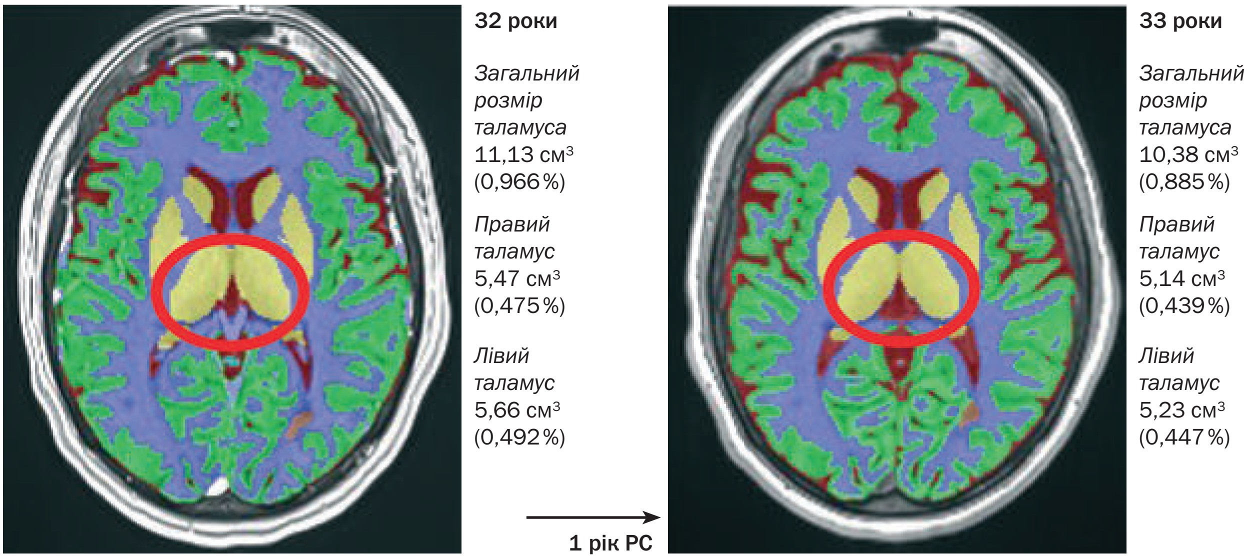

Рис. 2. *МР-скани із сегментацією тканин головного мозку хворої на розсіяний склероз та дані щодо об'єму таламусів на момент проведення сканувань (таламуси обведені червоним)*

Дослідження показали, що таламус є важливою структурою у формуванні відчуття болю та різних його компонентів [12]. Таламус бере участь у низхідному гальмуванні модуляції ноцицептивних імпульсів [1, 10]. Реакції таламічних нейронів продемонстровано також на моделях нейропатичного болю. Ці дані свідчать про те, що таламус відіграє важливу роль у модуляції ноцицепції в нормі та формуванні нейропатичного больового синдрому [1, 10]. Тому наступним етапом нашого дослідження була оцінка взаємозв'язку між змінами об'єму таламуса і характеристиками больових синдромів у хворих на РС (табл. 2).

Статистично значущий кореляційний зв'язок ($r_s = -0,519$, $p = 0,037$) установлено між асиметрією таламусів і нейропатичним компонентом болю за Pain Detect, між збільшенням об'єму правого і лівого таламусів та посиленням середньої інтенсивності болю за ВАШ і нейропатичним компонентом болю за SF-MPQ-2 (див. табл. 2). Ці відкриття відповідають сучасному розумінню патофізіології виникнення болю, в якій таламус відіграє важливу роль [1, 7]. В одному дослідженні продемонстровано асиметрію перфузії таламуса при нейропатичному болю, що з часом може призводити до їхньої структурної асиметрії [16].

Таблиця 2

Кореляції між об'ємом таламуса у хворих на розсіяний склероз і характеристиками больових синдромів

	Об'єм таламуса	Відносний об'єм таламуса	Відносний об'єм правого таламуса	Відносний об'єм лівого таламуса	Асиметрія таламусів
Тривалість болю, роки	–0,233	–0,153	–0,131	–0,146	–0,147
Біль на даний момент за ВАШ	–0,243	–0,219	–0,190	–0,220	0,279
Найсильніший біль за місяць за ВАШ	0,119	0,250	0,274	0,273	–0,141
Середній біль за місяць за ВАШ	0,408	0,502	0,567*	0,570*	–0,365
Pain Detect	0,299	0,270	0,338	0,329	–0,519*
Оцінка за SF-MPQ-2	0,318	0,332	0,439	0,400	–0,261
Тривалий біль	0,168	0,177	0,284	0,220	–0,123
Різкий біль	0,039	0,104	0,165	0,181	–0,193
Афективний біль	0,213	0,227	0,326	0,317	–0,193
Нейропатичний біль	0,437	0,469	0,566*	0,543*	–0,358

*Статистично значущий кореляційний зв'язок: * $p < 0,05$.*

Таблиця 3

Кореляції між об'ємом таламуса у хворих на розсіяний склероз та характеристиками якості життя і рівнем тривожності та депресії

	Об'єм таламуса	Відносний об'єм таламуса	Відносний об'єм правого таламуса	Відносний об'єм лівого таламуса	Асиметрія таламусів
Тривожність	0,106	0,132	0,146	0,114	0,006
Депресія	–0,273	–0,105	–0,062	–0,175	0,109
Фізичне функціонування	0,509*	0,456	0,320	0,592*	–0,697**
Рольові обмеження через фізичне здоров'я	0,042	0,016	–0,029	–0,009	0,007
Рольові обмеження через емоційні проблеми	0,368	0,401	0,371	0,316	0,035
Життєва активність	–0,158	–0,384	–0,443	–0,259	–0,142
Емоційне благополуччя	–0,010	–0,050	–0,075	0,053	–0,123
Соціальне функціонування	–0,162	–0,111	–0,145	–0,021	0,047
Біль	0,065	–0,171	–0,244	–0,019	–0,334
Загальне здоров'я	0,028	–0,118	–0,117	–0,128	0,015
Health change	–0,109	–0,135	–0,182	–0,126	0,212
Фізичний компонент якості життя	0,331	0,189	0,034	0,374	–0,679**
Психологічний компонент якості життя	–0,086	–0,086	–0,078	–0,081	0,201

*Статистично значущий кореляційний зв'язок: * p < 0,05; ** p < 0,01.*

Нові дані щодо цього процесу отримано протягом останніх років і при інших захворюваннях. Дослідження, в якому вивчали зміни об'єму таламуса при оптичному нейромієліті та їхній взаємозв'язок з інтенсивністю болю, продемонструвало наявність асиметрії таламусів, пов'язаної зі зміною об'єму вентрального заднього ядра таламуса [3]. З огляду на дані, отримані на тваринних моделях щодо асиметричної латералізації під час обробки болю [14], асиметрію об'ємів таламусів можна розглядати як потенційний маркер для оцінки нейропатичного компонента болю. Вартий уваги факт, що середня інтенсивність болю і нейропатичний компонент болю мають обернено пропорційний зв'язок з кількістю загострень щодо об'єму таламуса, а отже, пов'язані з меншою атрофією таламусів у хворих на РС.

У попередніх публікаціях ми продемонстрували, що у хворих на РС з больовими синдромами спостерігаються високі рівні депресії та тривожності, а характеристики болю взаємозв'язані з показниками якості життя [4, 11]. Проведено оцінку взаємозв'язків між змінами об'єму таламуса і характеристиками якості життя, рівнем тривожності та депресії (табл. 3).

Установлено, що асиметрія таламусів має сильний взаємозв'язок зі зменшенням фізичного компонента якості життя ($r_s = -0,679$, $p = 0,003$), а саме фізичним функціонуванням ($r_s = -0,697$, $p = 0,010$). Також фізичне функціонування має значущий взаємозв'язок з об'ємом таламусів ($r_s = +0,509$, $p = 0,037$), зокрема лівого таламуса ($r_s = +0,592$, $p = 0,012$), що свідчить про те, що зменшення об'єму таламусів, а саме лівого, пов'язане зі зменшенням фізичного функціонування. При асиметрії ураження в бік виразніших змін у лівій півкулі більшою мірою виявляється

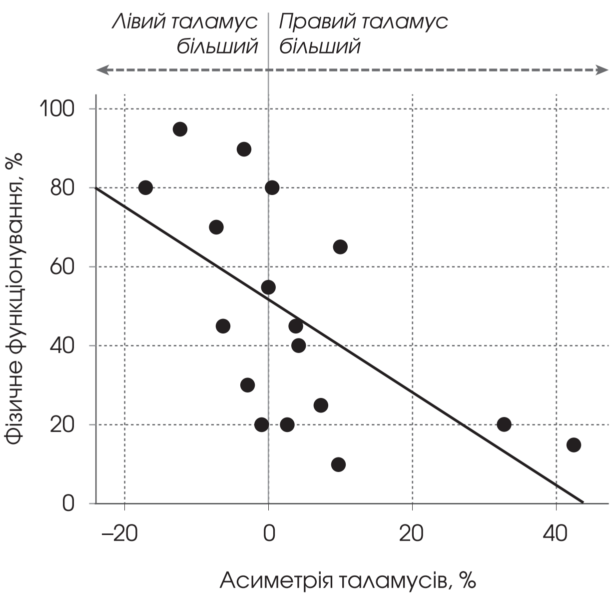

***Рис. 3.** Взаємозв'язок між асиметрією таламусів і рівнем фізичного функціонування у хворих на розсіяний склероз*

симптоматика, пов'язана з нижчим фізичним компонентом якості життя, а саме фізичним функціонуванням.

Найсильніший обернено пропорційний зв'язок виявлено між асиметрією таламусів і фізичним функціонуванням ($r_s = -0,697$, $p = 0,010$) (рис. 3).

Висновки

Зміни об'єму таламуса є перспективним маркером для оцінки прогресування РС та інтенсивності болю, а також якості життя у хворих на РС.

Зменшення об'єму таламуса у хворих на РС можна розглядати як маркер активності захворювання (кількості загострень у цілому та кількості загострень за останні роки хвороби).

Середня інтенсивність болю та нейропатичний компонент болю пов'язані з меншою атрофією правого і лівого таламусів у хворих на РС.

Асиметрію об'ємів таламусів у хворих на РС у бік зменшення лівого можна розглядати як маркер зниження фізичного компонента якості життя, а саме фізичного функціонування.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — М. Б., Т. Н.; збір та опрацювання матеріалу — М. Б., А. Б.; написання тексту — М. Б.; редагування — Т. Н.

Література

1. Ab Aziz C. B., Ahmad A. H. The role of the thalamus in modulating pain // Malaysian J. Med. Sci. — 2006. — Vol. 13 (2). — P. 11—18. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22589599/.
2. Al-Radaideh A., Athamneh I., Alabadi H., Hbahbih M. Deep gray matter changes in relapsing-remitting multiple sclerosis detected by multi-parametric, high-resolution magnetic resonance imaging (MRI) // Eur. Radiol. — 2021. — Vol. 31 (2). — P. 706—715. https://doi.org/10.1007/s00330-020-07199-5.
3. Asseyer S., Kuchling J., Gaetano L. et al. Ventral posterior nucleus volume is associated with neuropathic pain intensity in neuromyelitis optica spectrum disorders // Mult. Scler. — Relat Disord. — 2020. — Vol. 46. — 102579. https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102579.
4. Bozhenko M., Nehrych T., Bozhenko N. Psycho-emotional aspects in the formation of pain syndrome characteristics in patients with multiple sclerosis // Proceedings of The Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences. — 2021. — Vol. 65 (2). doi: https://doi.org/10.25040/ntsh2021.02.15.
5. Brownell B., Hughes J. T. The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1962. — Vol. 25. — P. 315—320. http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.25.4.315.
6. Calabrese M., Favaretto A., Martini V., Gallo P. Grey matter lesions in MS // Prion. — 2013. — Vol. 7 (1). — P. 20—27. http://dx.doi.org/10.4161/pri.22580.
7. Conte A., Giannì C., Belvisi D. et al. Deep grey matter involvement and altered sensory gating in multiple sclerosis // Mult. Scler. J. — 2020. — Vol. 26 (7). — P. 786—794. https://doi.org/10.1177/1352458519845287.
8. Geurts J. J. G., Calabrese M.., Fisher E., Rudick R. A. Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis // Lancet. — Neurol. — 2012. — Vol. 11 (12). — P. 1082—1092. http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70230-2.
9. Manjón J. V., Coupé P. Brain: An online MRI Brain Volumetry System // Front Neuroinform. — 2016. — Vol. 10. — 30. https://doi.org/10.3389/fninf.2016.00030.
10. Mazhari A. Multiple Sclerosis-Related Pain Syndromes: An Imaging Update. Curr Pain Headache Rep. 2016. — Vol. 20 (12). http://dx.doi.org/10.1007/s11916-016-0594-4.
11. Nehrych T., Bozhenko N., Bozhenko M. The influence of intensity and neuropathic component of pain syndrome on the quality of life in patients with multiple sclerosis // Zaporizhzhya Medical Journal. — 2021. — Vol. 23 (5). — P. 628—635. https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.5.206017.
12. Pirko I., Lucchinetti C. F., Sriram S., Bakshi R. Gray matter involvement in multiple sclerosis // Neurology. — 2007. — Vol. 68 (9). — P. 634—642. http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000250267.85698.7a.
13. Pontillo G., Lanzillo R.., Russo C. et al. Determinants of deep gray matter atrophy in multiple sclerosis: A multimodal MRI study // Am. J. Neuroradiol. — 2019. — Vol. 40 (1). — P. 99—106. https://doi.org/10.3174/ajnr.A5915.
14. Roza C., Martinez-Padilla A. Asymmetric lateralization during pain processing. Symmetry. — 2021. — Vol. 13 (12). — 2416. https://doi.org/10.3390/sym13122416.
15. Steenwijk M. D., Geurts J. J. G., Daams M. et al. Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant // Brain. — 2016. — Vol. 139 (1). — P. 115—126. http://dx.doi.org/10.1093/brain/awv337.
16. Ushida T., Fukumoto M., Binti C. et al. Alterations of contralateral thalamic perfusion in neuropathic pain // Open Neuroimag J. — 2013. — Vol. 4. — P. 182—186. https://doi.org/10.2174/1874440001004010182.
17. Van Munster C. E. P., Jonkman L. E., Weinstein H. C., Uitdehaag B. M., Geurts J. J. Gray matter damage in multiple sclerosis: Impact on clinical symptoms // Neuroscience. — 2015. — Vol. 303. — P. 446—461. http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.07.006.
18. Wagenknecht N., Becker B., Scheld M. et al. Thalamus degeneration and inflammation in two distinct multiple sclerosis animal models // J. Mol. Neurosci. — 2016. — Vol. 60. — P. 102—114. https://doi.org/10.1007/s12031-016-0790-z.
19. Yen C. T., Lu P. L. Thalamus and pain // Acta Anaesthesiol Taiwanica. — 2013. — Vol. 51 (2). — P. 73—80. https://doi.org/10.1016/j.aat.2013.06.011.
20. Zhang J., Giorgio A., Vinciguerra C. et al. Gray matter atrophy cannot be fully explained by white matter damage in patients with MS // Mult. Scler. — J. — 2021. — Vol. 27 (1). — P. 39—51. https://doi.org/10.1177/1352458519900972.

M. I. BOZHENKO [1], T. I. NEHRYCH [1], A. O. BACHUN [1, 2]
[1] Danylo Halytskiy Lviv National Medical University
[2] Medical Centre *ABSolut MED*, Lviv

Thalamus volume reduction and asymmetry as markers of MS progression, pain characteristics and low quality of life in patients with multiple sclerosis

Objective — to analyze the relationship between changes in thalamic volumes in patients with MS with the characteristics of the clinical course of MS, pain syndromes, and patient's quality of life and to evaluate the possibility of using changes in thalamic volumes to objectify these characteristics.

Methods and subjects. 17 patients with a confirmed diagnosis of multiple sclerosis were examined at the Lviv Regional Multiple Sclerosis Center. Complaints and anamnesis were collected, medical documentation was analyzed and neurological and general medical examination of patients was performed. The SF-36 questionnaire was used to assess the quality of life. The HADS questionnaire was used to assess anxiety and depression. Characteristics of pain syndromes were evaluated using Pain Detect, VAS, and SF-MPQ-2 questionnaires. MRI scans were performed, followed by processing with the VolBrain algorithm with further analysis of thalamic volumes.

Results. The median age in the sample was 37.0 (35.0; 46.0) years. Among patients there were 82.35 % women, and 17.65 % men. The disease duration was from 0 to 25 years, the median was 12 (5.0; 18.0) years. EDSS scale score was 3.5 (3.0; 4.0). The median number of MS relapses before the time of examination in the history of patients is 12.0 (8.0; 18.0). Analysis of the MS course characteristics showed that the increase in the number of relapses in general ($r_s = –0.728$, $p = 0.001$) and relapses over 3 years ($r_s = –0.557$, $p = 0.020$) were associated with a decrease in thalamic volume, while the relationship with the number of relapses in the last year, duration of MS and EDSS score were not found. When analyzing the relationship with pain characteristics, a statistically significant correlation ($r_s = –0.519$, $p = 0.037$) of asymmetry between the right and left thalamus and the neuropathic component of pain (Pain Detect score) was found. There were also statistical significance between an increase in right and left thalamic volumes and an increase of pain intensity (VAS score) in average and the neuropathic pain component (SF-MPQ-2 score). The asymmetry between the right and left thalamus had a pronounced relationship with a decrease in the physical component of quality of life ($r_s = –0.679$, $p = 0.003$), namely its characteristics such as physical functioning ($r_s = –0.697$, $p = 0.002$). Also, physical functioning has a significant relationship with the volume of the thalamus ($r_s = +0.509$, $p = 0.037$), namely the left thalamus ($r_s = +0.592$, $p = 0.012$).

Conclusions. Changes in the thalamic volumes are a promising marker for assessing MS progression, pain characteristics, and quality of life in MS patients. Decreased thalamic volume in MS patients can be considered a marker of MS progression (the number of exacerbations in general and the number of exacerbations in recent years). Higher average pain intensity and the neuropathic component of pain are associated with less right and left thalamuses atrophy in MS patients. The asymmetry of thalamic volumes in patients with MS in the direction of reduction of the left thalamus volume relative to the right thalamus volume can be considered as a predictor of the reduced physical component of quality of life, in particular, physical functioning.

Keywords: multiple sclerosis, thalamus, volume, quality of life, pain, anxiety, depression.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Боженко М. І., Негрич Т. І., Бачун А. О. Зменшення об'єму і асиметрія таламусів як маркери прогресування розсіяного склерозу, характеристик болю та низької якості життя у хворих на розсіяний склероз // Український неврологічний журнал. — 2022. — № 1—2. — С. 34—40. http://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-34.
- Bozhenko MI, Nehrych TI, Bachun AO. Thalamus volume reduction and asymmetry as markers of MS progression, pain characteristics and low quality of life in patients with multiple sclerosis (in Urkainian). Ukrainian Neurological Journal. 2022;1—2:34-40. http://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-34.

ISSN 1998-4235 (Print) • ISSN 2522-1183 (Online)
Український неврологічний журнал.— 2022.— № 1—2.— С. 41—46.
DOI: https://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-41
УДК 616.74-007.14-036-053.2-07

В. О. СВИСТІЛЬНИК [1], М. А. ТРІЩИНСЬКА [1], Т. П. ГОЛОВЧЕНКО [2]

[1] Національний університет охорони здоров’я України імені П. Л. Шупика, Київ

[2] КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1»

До проблеми м’язових дистрофій, що прогресують, у дітей: сучасний клініко-діагностичний алгоритм

Мета — вивчити особливості клінічної симптоматики м’язових дистрофій, що прогресують (ПМД), у дітей і вдосконалити їхній клініко-діагностичний алгоритм.

Матеріали і методи. Обстежено три групи дітей: 33 дитини з ПМД Дюшена віком від 2 до 16 років, 7 — з поясно-кінцівковими формами м’язових дистрофій віком від 3 міс до 16 років та 19 — зі спінальною м’язовою атрофією віком від 3 міс до 16 років. Тривалість захворювання становила від 3 міс до 12 років. Пацієнтам проводили клініко-неврологічне обстеження з визначенням провідних клінічних синдромів. Оцінювали рухові функції за уніфікованими шкалами. На підставі отриманих даних об’єктивно визначали ступінь втрати обсягу активних рухів та м’язової сили. Оцінку динаміки рухових функцій проводили з використанням шкали NSA (North Star Ambulatory Assessment Worksheet), тесту 6-хвилинної ходи та інших функціональних проб. У пацієнтів з I типом спінальної м’язової атрофії застосовували шкали CHOP — INTEND та HINE-2, у дітей з II та III типом — шкали Motor Function Measure (MFM), Hammersmith, RULM тощо. Також проводили біохімічний аналіз крові з визначенням рівня креатинфосфокінази та лактатдегідрогенази у крові. Застосовували інструментальні методи дослідження (електронейроміографію, рентгенографію хребта в двох проєкціях), у деяких випадках — магнітно-резонансну томографію. Останнім етапом проводили молекулярно-генетичну діагностику і верифікацію клінічного діагнозу. Після встановлення остаточного діагнозу пацієнтам з ПМД Дюшена згідно з міжнародним протоколом надання допомоги призначали комбіновану терапію (гормональну (кортикостероїди) та фізіотерапевтичні методи лікування). Триває спостереження за пацієнтами.

Результати. Повний збір анамнезу, своєчасне виявлення перших симптомів хвороби та оцінка їхньої динаміки, аналіз неврологічних симптомів мають важливе значення для підтвердження діагнозу ПМД. З огляду на схожу клінічну симптоматику в дебюті різних форм ПМД для підтвердження діагнозу слід дотримуватися певної етапності досліджень. Молекулярно-генетичну діагностику проводити лише після оцінки результатів загальноклінічного, інструментального та лабораторного дослідження дитини. Своєчасне уточнення клінічного діагнозу ПМД, зокрема форми Дюшена, допомагає обґрунтувати призначення глюкокортикостероїдів та хворобомодифікувальної терапії.

Висновки. Лікування пацієнта згідно з міжнародними стандартами допоможе зупинити процес атрофії м’язів при своєчасному встановленні діагнозу.

Ключові слова: м’язова дистрофія, що прогресує, патерни м’язової слабкості, міопатії.

Нервово-м’язові захворювання (НМЗ) — це велика і різноманітна група хвороб, основним клінічним синдромом при яких є ураження м’язів [3, 4, 6, 19]. Поширеність НМЗ становить 16 випадків на 10 тис. населення. Міопатії в структурі НМЗ є групою хвороб з первинним ураженням м’язів на відміну від нейропатій, при яких м’язові ураження відбуваються вторинно [3, 4, 6]. При більшості НМЗ у патологічний процес залучено різні органи і системи пацієнта, а ураження м’язів є провідним синдромом [3, 4, 6, 7]. З огляду на те, що зазначені хвороби орфанні, своєчасна діагностика (уточнення клінічного діагнозу та проведення диференційної діагностики) має важливе значення для призначення адекватної терапії [9, 18, 19].

Стаття надійшла до редакції 11 лютого 2022 р.

Свистільник Вікторія Олександрівна, к. мед. н., доцент кафедри дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації
http://orcid.org/0000-0001-8547-8182

Є різні причини нервово-м'язових уражень як у дитячому віці, так і у дорослих [3, 4, 6, 7]. Міопатії розділяють на спадково зумовлені та набуті форми. За етіологічним принципом їхн класифікують таким чином:

- дистрофічні;
- запальні (міозити);
- метаболічні;
- міотонічні.

До клінічних виявів міопатій належать м'язова слабкість, атрофія м'язів, зниження сухожилкових рефлексів, м'язова гіпотонія, іноді — контрактури м'язів, м'язові спазми та міотонія [3, 6].

При клінічному обстеженні пацієнта важливу інформацію надає оцінка патернів м'язової слабкості, таких як:

- птоз і офтальмоплегія;
- бульбарний синдром;
- слабкість м'язів шиї і тулуба (аксіальна група м'язів);
- слабкість проксимальних груп м'язів плечового та кульшового поясу;
- слабкість дистальних груп м'язів.

Атрофія м'язів — частий патоморфологічний субстрат міопатій. При м'язових дистрофіях, що прогресують (ПМД), зокрема при формі Дюшена, відбувається заміщення м'язових волокон сполучною і жировою тканиною, що призводить до псевдогіпертрофії м'язів [3, 4, 6, 9]. Сухожилкові та періостальні рефлекси, як і м'язовий тонус, при міопатіях є зниженими [3, 4, 6, 9, 10].

У групі НМЗ переважають спадково-зумовлені міопатії. Їх слід диференціювати з запальними, травматичними, інфекційними, токсичними, метаболічними набутими формами. Ураження м'язів нерідко супроводжують системні ураження сполучної тканини внаслідок впливу екзогенних чинників тощо [1—3, 6]. Для заперечення дерматоміозиту та уражень м'язової системи при системних запальних хворобах сполучної тканини використовують критерії, запропоновані K. Tanimoto та співавт. для дерматоміозиту (1995), системного червоного вовчака, склеродермії [2].

Спадково-зумовлені міопатії є системними ураженнями м'язів та інших органів і систем організму або мають компонент полісистемності розладів унаслідок патогенетичних порушень метаболізму (при метаболічних міопатіях). Вроджені порушення окиснення жирних кислот у мітохондріях клітин призводять до хронічного ураження тканин і виявляються міопатією та кардіоміопатією [1, 3, 4].

Протягом останніх років завдяки впровадженню нових генетичних технологій ідентифіковано мутації, що є причиною виникнення нозологічних форм НМЗ, зокрема міозинопатій, тубулопатій тощо [15, 16]. Такі синдроми можуть виявлятися як у ранньому, так і в старшому дитячому віці [15, 16]. Слабкість м'язів є одним зі спільних симптомів при ПМД [3, 19]. М'язова слабкість при міопатіях найчастіше має стійкий характер на відміну від міастенії, при якій вона непостійна, а її виразність варіює залежно від фізичного навантаження та відпочинку, тоді як при пароксизмальних міоплегіях м'язова слабкість має епізодичний характер.

Вроджені міопатії — генетично гетерогенна група НМЗ, що характеризуються структурними аномаліями м'язових фібрил. Перші симптоми часто виникають у неонатальний період та ранньому дитячому віці [3, 4, 15, 16]. Можливий їхній дебют і поява клінічної симптоматики у старшому віці. Основними клінічними синдромами є м'язова гіпотонія, слабкість м'язів, затримка рухового розвитку, нерідко — аномалії черепно-мозкової іннервації, бульбарний синдром, аномалії кісткової системи, стигми дизембріогенезу, гіпорефлексія та дихальні розлади. До вроджених міопатій належать такі форми: немалинові, центронуклеарні міопатії, хвороба центрального стрижня тощо. Для більшості вроджених міопатій характерний повільний перебіг, але при деяких формах він варіює від помірного до надзвичайно тяжкого [3, 4, 15, 16]. У літературі описані вроджені міопатії із залученням очних м'язів, які виявляються птозом і офтальмоплегією та спричинені мутаціями генів *MTM1, DNM2, BIN1, AR-RYR1*. Також у ранньому дитячому віці дебютує і виявляється міопатичним синдромом та внутрішньопечінковим холестазом Х-зчеплена міотубулярна міопатія, причиною якої є мутація гена *MTM1*. Більшість тяжких форм немалинових міопатій спричинені мутацією гена *ACTA1* [15, 16].

Протягом останніх років виявлено нові генетичні мутації вроджених міопатій: AD-ACTN2, alpha-actin gene, AR-FXR1, пов'язаний з ламкою Х-хромосомою тощо [15, 16].

З огляду на гетерогенність мутацій для своєчасного виявлення міопатій і проведення диференційної діагностики перед виконанням молекулярно-генетичного дослідження необхідні чіткі клінічні критерії.

Слабкість м'язів має місце також при міастенії — хронічному автоімунному нервово-м'язовому захворюванні, зумовленому утворенням автоантитіл до постсинаптичних мембран периферійного нервово-м'язового апарату [3—6]. Наявність м'язової слабкості в поєднанні з патологічною стомлюваністю м'язів є патогномонічною ознакою міастенії. Патологічна стомлюваність м'язів посилюється під час фізичних навантажень та зменшується після відпочинку [3—5]. Провідними клінічними симптомами міастенії є окорухові розлади (птоз, офтальмоплегія), бульбарний синдром, слабкість дихальних груп м'язів, м'язів тулуба, шиї, кінцівок. У літературі описана роль генів HL-системи — вплив на високий ризик формування міастенії [5]. У дітей, хворих на міастенію, також підтверджено зв'язок із зазначеними генами. Цей факт дав підставу для припущення про єдиний генетичний механізм формування порушень нервово-м'язової передачі [5].

М'язові дистрофії, що прогресують, є спадковими хворобами, пов'язаними з аномаліями дистрофін-асоційованого мембранного комплексу [3, 9—11, 14]. Установлено, що в основі дистрофії Дюшена і Беккера лежить, відповідно, відсутність або недостатність структурного білка дистрофіну [6, 9—11]. Доведено, що ПМД Дюшена є результатом делеції, дуплікації або точкових мутацій гена дистрофіну [9—11, 18, 21]. Під час клінічного обстеження виявляють типові клінічні симптоми ПМД Дюшена. Біохімічним маркером є рівень креатинфосфокінази (КФК), який при ПМД Дюшена у 50—200 разів перевищує норму [6, 9—11]. Проводять диференційну діагностику ПМД Дюшена з формою Беккера за клінічними даними і результатами параклінічних методів обстеження. Для форми Беккера характерний пізніший дебют і відносно сприятливий перебіг, зумовлений наявністю в м'язах частково функціонального дистрофіну [6, 9, 11, 18, 21]. Особливістю міопатичного синдрому при формі Дюшена є дебют у ранньому дитячому віці, формування псевдогіпертрофії м'язів, прогресивний перебіг зі швидким наростанням проксимальної симетричної м'язової слабкості та розвитком контрактур.

Ідентифіковано відповідні екзони гена дистрофіну, виявлення мутації яких підтверджує діагноз ПМД (форма Беккера) [9—11, 14, 18]. Для форми Беккера типова широка варіабельність фенотипу, тобто клінічні вияви від легких субклінічних до тяжких форм, що нагадують ПМД Дюшена. Диференційну діагностику проводять з використанням молекулярно-генетичного дослідження.

До ПМД належать також саркогліканопатії, тобто недостатня продукція саркоглікану, що клінічно виявляється поясно-кінцівковими формами м'язових дистрофій (ПКФМД) I та II типу [3, 6, 19]. Для I типу характерне автосомно-домінантне успадкування, для II типу — автосомно-рецесивне. М'язова слабкість у проксимальних групах м'язів є провідним клінічним симптомом для I та II типу ПКФМД. Рівень КФК може варіювати від нормального до високого [6].

Отже, ПМД (форми Дюшена і Беккера) та ПКФМД у дебюті мають спільні ознаки, зокрема міопатичний синдром з первинним залученням у патологічний процес м'язів кульшового поясу. У зв'язку з цим слід дотримуватися такої етапності діагностичного пошуку: оцінка клінічних симптомів хвороби, порівняння їх з даними анамнезу, результатами обстеження соматичного статусу, біохімічного дослідження (рівень КФК), виявлення м'язового типу враження за допомогою електронейроміографії (ЕНМГ). Після цього може бути доцільним проведення молекулярно-генетичного дослідження.

Спінальна м'язова атрофія (СМА) є тяжкою хворобою, що прогресує, в патогенезі якої відіграє роль мутація гена, що відповідає за синтез білка, необхідного для виживання мотонейронів (SMN). Це призводить до розвитку дегенеративного ураження клітин передніх рогів спинного мозку та рухових ядер черепно-мозкових нервів [3, 4, 6, 8, 12]. Доведено, що СМА спричинена зниженням рівня SMN унаслідок делецій або точкових мутацій гена *SMN1* [6, 12, 13].

Згідно з класифікацією виділяють чотири типи СМА: I тип — найтяжчий. Характеризується раннім дебютом і тяжким перебігом, що завершується летальним наслідком у віці до 2 років. Його особливістю є швидке формування симетричних млявих парезів, бульбарного синдрому, поява фібриляцій, м'язової гіпотонії, яка в дебюті потребує диференційної діагностики з вродженими міопатіями. Клінічно для СМА типова м'язова гіпотонія у поєднанні з фібриляціями міофібрил уражених м'язів. Клінічну картину СМА поступово доповнює слабкість міжреберних м'язів з розвитком пароксизмального черевного дихання. Проведення ЕНМГ уточнює спінальний, передньороговий тип ураження. Згідно з міжнародними стандартами діагностики остаточну верифікацію клінічного діагнозу СМА проводять за даними молекулярно-генетичного дослідження [6, 8, 12, 13].

Останніми роками намагаються оптимізувати алгоритм раннього виявлення різних форм НМЗ.

Мета роботи — вивчити особливості клінічної симптоматики м'язових дистрофій, що прогресують, у дітей і вдосконалити їхній клініко-діагностичний алгоритм.

Матеріали і методи

Обстежено три групи дітей: 33 дитини з ПМД Дюшена віком від 2 до 16 років, 7 — з ПКФМД віком від 3 міс до 16 років та 19 — зі СМА віком від 3 міс до 16 років. Тривалість захворювання становила від 3 міс до 12 років.

Пацієнтам проводили клініко-неврологічне обстеження з визначенням провідних клінічних синдромів. Надання допомоги дітям з ПМД Дюшена передбачало проведення спеціалізованого функціонального огляду з аналізом схем руху з використанням стандартизованих шкал для дітей з ПМД Дюшена і шкал, які застосовують при інших НМЗ [10, 22]. Після обстеження неврологічного і соматичного статусу дитини з ПМД Дюшена оцінювали рухові функції пацієнта за уніфікованими шкалами. На підставі отриманих даних об'єктивно визначали ступінь втрати обсягу активних рухів та м'язової сили [10, 22]. Шкала North Star Ambulatory Assessment Worksheet (NSAA) дає змогу визначити рухові функції дитини з ПМД Дюшена за 17 пунктами. Рухову активність оцінюють балами. Максимальний рівень рухової активності дорівнює 34 балам. Під час клінічного спостереження і лікування дітей з ПМД Дюшена проводили оцінку динаміки рухових функцій з використанням шкали NSAA, тесту 6-хвилинної ходи [23] та інших функціональних проб.

Для оцінки рухових функцій хворих зі СМА розроблено шкали, вибір яких залежить від типу СМА, віку дитини та ступеня порушення рухових функцій. У пацієнтів з I типом СМА застосовують шкали CHOP — INTEND та HINE-2, у дітей з II та III типом — шкали Motor Function Measure (MFM), Hammersmith, RULM тощо [12, 13, 24].

Наступним діагностичним етапом було проведення біохімічного аналізу крові з визначенням рівня КФК, лактатдегідрогенази (ЛДГ) у крові та використання інструментальних методів (ЕНМГ, рентгенографії хребта в двох проєкціях). Результати ехокардіографії оцінюють для визначення уражень серцевого м'яза.

Оскільки ЕНМГ є методом дослідження біоелектричних потенціалів м'язів, їхнього функціонального стану та стану периферійних мотонейронів (відповідно тіл мотонейронів та їхніх аксонів), у пацієнтів з ПМД Дюшена виявлено м'язовий тип ураження, характерний для первинних м'язових дистрофій [6, 19].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) при НМЗ є важливим неінвазивним методом діагностики, який дає змогу визначити ступінь атрофії м'язів і динаміку процесу [7, 17, 19, 20]. Аналіз зображень передбачає оцінку форми, структури та контурів м'яза, наявність і характеристики патологічних вогнищ, зміни сигналу інтенсивності від м'яза. Результати оцінюють з використанням відповідних шкал [17]. Так, класифікація Mercuri дає змогу визначити ступінь атрофії м'язів плеча і стегна. У дитячій неврології використання МРТ м'язів може бути важливим і корисним для об'єктивізації ступеня атрофічного процесу при деяких формах ПМД.

Зіставлення клінічних симптомів НМЗ, результатів МРТ м'язів та ЕНМГ дає змогу правильно провести молекулярно-генетичну діагностику і верифікацію клінічного діагнозу. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) — тест, який використовують для виявлення делецій або дуплікацій і повного секвенування гена [10, 14, 18, 19]. При проведенні генетичних досліджень при ПМД у дітей застосовують також тест Next Generation Sequencing (NGS) [10] для виявлення генних мутацій. Молекулярно-генетична діагностика (MLPA і NGS) є кінцевим етапом діагностичного процесу, метою якого є верифікація клінічного діагнозу.

Після встановлення остаточного діагнозу пацієнтам з ПМД Дюшена згідно з міжнародним протоколом надання допомоги призначають комбіновану терапію (гормональну (кортикостероїди) та фізіотерапевтичні методи лікування) [10]. Для мутацій гена дистрофіну розроблена і успішно впроваджується хворобомодифікувальна терапія, спрямована на гальмування м'язових атрофій, що дає змогу призупинити прогресування хвороби [9, 10, 18, 21]. До таких препаратів належать аталурен, етеплірсен тощо.

Результати та обговорення

Характерними скаргами батьків хворих з ПМД Дюшена є труднощі при підйомі дитини по сходах, біль у м'язах, відставання від рухового розвитку однолітків, хода на носках, нездатність стрибати, складнощі та неможливість бігу, труднощі із самостійним підняттям з підлоги, поведінкові проблеми, затримка мовлення й артикуляції.

Першим симптомом ПМД Дюшена, який з'являвся у дитини в ранньому віці, було порушення ходи. Наступними симптомами у дітей віком понад 18 міс були м'язова слабкість, часті падіння у поєднанні з порушенням мови, рухових навичок, ходою на носках, появою псевдогіпертрофій м'язів, позитивного симптому Ґоверса, який клінічно виявлявся неможливістю дитини самостійно піднятися у вертикальне положення без залучення механізмів компенсації (допоміжних засобів, розташованих поряд). Поступово відбувалося формування симетричного млявого проксимального парапарезу, який мав висхідний характер. Атлетичний фенотип у поєднанні з виразною м'язовою слабкістю дитини є важливим діагностичним симптомом ПМД Дюшена.

Одночасно з прогресуванням дистрофічного процесу м'язів у дітей з ПМД Дюшена поступово зникали колінні рефлекси, потім — сухожилкові та періостальні рефлекси з рук. На відміну від колінних ахіллові рефлекси залишалися збереженими тривалий час. Виявлялася м'язова гіпотонія. Пізніше виникали деформації хребта у вигляді кіфозу та поперекового гіперлордозу. В дебюті ПМД Дюшена в усіх пацієнтів був збільшений на кілька порядків рівень КФК.

Триває клінічне спостереження за пацієнтами цієї клінічної групи. Їм призначено гормональну терапію (преднізолон у дозі 0,75 мг/кг маси тіла щодня) у поєднанні з фізичними методами лікування (дозованими фізичними навантаженнями та лікувальною фізкультурою, спрямованими на розтягування м'язів). Така терапія гальмує атрофічний процес у міофібрилах, запобігає формуваню контрактур посмугованих м'язів і розвитку дихальної недостатності.

Клінічний випадок

Пацієнт В., 9 років, хлопчик. Перші симптоми хвороби з'явилися поступово у віці понад 3 роки у вигляді труднощів при підйомі по сходах, вставанні та під час ходи. Змінилася хода з тенденцією ставити стопи на носки.

Об'єктивно: загальний стан дитини середнього ступеня тяжкості. Черепно-мозкова іннервація не порушена. Активні рухи обмежені в проксимальних відділах білатерально. М'язова сила в проксимальних м'язах кульшового і плечового поясу знижена до 3 балів. Сухожилкові та періостальні рефлекси знижені, D = S, патологічних рефлексів не виявлено. Оцінка рухових функцій за шкалою NSAA — 19 балів.

Загальний огляд: псевдогіпертрофії литкових м'язів, крилоподібні лопатки, деформація хребта (сколіоз).

Результати ЕНМГ свідчили про зміни потенціалів рухових одиниць за міопатичним типом.

Молекулярно-генетична діагностика (методом NGS) виявила патогенну нонсенс-мутацію (точкову мутацію) в гені дистрофіну. Отже, генетично підтверджено клінічний діагноз ПМД Дюшена.

Призначене лікування згідно з міжнародним протоколом надання допомоги дітям з ПМД Дюшена.

Катамнез спостереження становить 2 роки.

За даними динамічного спостереження стан дитини стабільний. Оцінка рухових функцій за шкалою NSAA — 19 балів.

Оцінка рухових функцій пацієнтів з ПМД Дюшена за шкалою NSAA дає змогу об'єктивно визначити ступінь обмеження рухової активності, що є важливим критерієм оцінки динаміки перебігу захворювання.

Згідно з міжнародними стандартами клінічне обстеження дітей разом з генетичним тестуванням є золотим стандартом діагностики ПМД Дюшена [10]. Призначення сучасних генетичних методів дослідження, а саме MLPA і NGS, дає змогу виявити не лише делеції та дуплікації гена дистрофіну, а і його точкові мутації.

Таким чином, оцінка віку дебюту хвороби в педіатричній практиці, виявлення патернів м'язової слабкості поряд зі швидкістю її наростання — суттєво важливі при диференційній діагностиці міопатій.

Отже, ПМД у дітей (форми Дюшена і Беккера, поясно-кінцівкові форми) в дебюті мають схожу клінічну симптоматику у вигляді м'язової слабкості із залученням м'язів кульшового поясу. Тому слід дотримуватися такого алгоритму діагностики: оцінка клінічних симптомів, порівняння їх з даними анамнезу, результатами обстеження соматичного статусу, лабораторних методів дослідження (рівень КФК), визначення м'язового типу ураження за даними ЕНМГ, МРТ м'язів (у деяких клінічних випадках), проведення молекулярно-генетичного дослідження.

Своєчасне уточнення клінічного діагнозу ПМД Дюшена допомагає обґрунтувати доцільність призначення пацієнту стероїдної та хворобомодифікувальної терапії. Таке лікування спрямоване на стабілізацію мембран міофібрил скелетних м'язів та кардіоміоцитів, гальмування їхньої атрофії, що дасть змогу запобігти прогресуванню хвороби, розвитку дихальних розладів і кардіоміопатії.

Висновки

Повний збір анамнезу пацієнта (виявлення перших симптомів хвороби та їхньої динаміки), правильне розуміння і аналіз симптоматики неврологічного статусу, оцінка соматичного статусу, чітке формулювання неврологічних синдромів та їхнього порівняння з результатами інструментальних та лабораторних досліджень дає змогу своєчасно встановити діагноз первинних та вторинних форм м'язових дистрофій, що прогресують, у дітей.

З огляду на схожу клінічну симптоматику в дебюті різних форм м'язових дистрофій, що прогресують, слід дотримуватися певної етапності обстеження хворих при підозрі на м'язові дистрофії, що прогресують. Молекулярно-генетичне дослідження проводити лише після оцінки результатів клінічного обстеження пацієнта, аналізу даних електронейроміографії, біохімічного аналізу крові (креатинфосфокіназа), а також магнітно-резонансної томографії м'язів.

З урахуванням провідних клінічних синдромів, виявлених у пацієнта, і результатів інструментальних та біохімічних методів обстеження молекулярно-генетичне дослідження дасть змогу підтвердити наявність патогенної мутації в дитини.

Призначення терапії згідно з міжнародними стандартами лікування у дітей з м'язовою дистрофією, що прогресує, форма Дюшена, допоможе зупинити процес прогресування атрофії м'язів при своєчасному підтвердженні клінічного діагнозу.

Конфлікту інтересів немає.

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

Література

1. Айкарди Ж., Бакс М., Гиллберг К. Заболевания нервной системы у детей; пер. с англ. — М.: Бином, 2013. — 568 с.
2. Бережний В. В., Марушко Т. В. Системні ураження сполучної тканини та запальні артропатії. Педіатрія: національний підручник: у 2 т / За ред. проф. В. В. Бережного. — К., 2013. — 1040 с.
3. Евтушенко С. К., Шаймурзин М. Р., Евтушенко О. С., Евтушенко И. С. Нейромышечные заболевания у детей. — Донецк: Ноулидж, 2014. — 218 с.
4. Евтушенко С. К., Евтушенко О. С., Сухоносова О. Ю. Неврология раннего детского возраста. — К.: Заславский О. Ю., 2016. — 288 с.
5. Матвієнко Ю. О., Негрич Т. І. Міастенія: Підручник. — Львів, 2021. — 96 с.
6. Мументалер М., Маттле Х. Неврология. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 920 с.
7. Палагута Г. В. Можливості магнітно-резонансної томографії у ранній діагностиці прогресування м'язових дистрофій // Міжнародний неврологічний журнал. — 2021. — Т. 17, № 7. — С. 18—21. doi: 10.22141/2224-0713.17.7.2021.245562.
8. Свистільник В. О. Сучасні діагностичні аспекти спинальних м'язових атрофій і стратегії лікування у дітей // Міжнародний неврологічний журнал. — 2020. — Т. 16, № 7. — С. 71—75.

9. Babbs A., Chatzopoulou M., Edwards B. et al. From diagnosis to therapy in Duchenne muscular dystrophy // Biochemical Society Transactions. — 2020. — Vol. 48. — P. 813—821.
10. Birnkrant D., Bushby K., Bann C. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis and muscular rehabilitation, endocrine and gastrointestinal and nutritional management // Lancet. — Neurol. — 2018. — Vol. 17 (3). — P. 251—267. doi: 10.1016/S1474-4422 (18)30024-3.
11. Capitanio D., Moriggi M., Toretta E. et al. Comparative proteomic analyses of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy muscles: changes contributing to preserve muscle function in Becker muscular dystrophy patients // Journal Cachexia, Sarcopenia and Muscle. — 2020. — Vol. 11. — P. 547—563. doi: 10.1002/jcsm.12527.
12. Finkel R. S., Bishop K. M., Nelson R. M. Spinal muscular atrophy: type I // J. Child Neurol. — 2017. — Vol. 32 (2). — P. 155—160.
13. Finkel R. S. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems and ethics // Neuromuscul Disord. — 2018. — Vol. 28 (3). — P. 197—207. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004.
14. Han Sh., Hong Hu, Zheng J. et al. Population-wide Duchenne muscular dystrophy carrier detection by CK and molecular testing // Biomed. Res. Int. — 2020. — 8396429. doi: 10.1155/2020/8396429.
15. Gangfuss A., Schmitt D., Roos A. et al. Diagnosing X-linked myotubular myopathy — a German 20-year follow up experience // J. Neuromuscular Dis. — 2021. — Vol. 8 (1). — P. 79—90.
16. Graham R., Muntoni F., Hughes I. et al. Mortality and respiratory support in X-linked myotubular myopathy: a RECENSUS retrospective analysis // Arch. Dis. Child. — 2020. — Vol. 105 (4). — P. 332—338.
17. Mercuri E., Pichiecchio A., Allsop J., Messina S., Pane M., Muntoni F. Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: past, present and future // J. Magn. Reson. Imaging. — 2007. — Vol. 25 (02). — P. 433—440. doi: 10.1002/jmri.20804.
18. Mousa N. O., Osman A., Fahmy N. et al. Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) diagnosis: past and present perspective // Rare Diseases. — 2020. doi: 10.5772/intechopen.83131.
19. Palahuta H. V. Clinical, pathological, imaging and genetic characteristics of patients with progressive muscular dystrophies // International Neurological Journal. — 2021. — Vol. 17, N 3. doi: 10.22141/2224-0713.17.3.2021.231575.
20. Palahuta H., Fartushna O. The role of magnetic resonance imaging of muscles in the differential diagnosis of certain forms and subtypes of limb-girdle muscular dystrophy: case analysis // International Neurological Journal. — 2020. — Vol. 16, N 8. — P. 43—47.
21. Sheikh O., Yokota T. Advances in genetic characterization and genotype-phenotype correlation of Duchenne and Becker muscular dystrophy in the personalized medicine era // J. Pers Med. — 2020. — Vol. 10 (3). — P. 111. doi: 10.3390/jpm10030111.
22. http://www.musculardystrophyuk.org/assets/0000/6388/NorthStar.pdf (accessed 21 February 2019). NSAA. North Star Ambulatory Assessment.
23. http://www.europa.eu/docs/en.GB_library/Scientific_guideline/2015/12/WC500199239.pdf (accessed 19.02.2019).
24. http://www.hammersmith-neuro-exam.com.

V. O. SVYSTILNYK [1], M. A. TRISHCHYNSKA [1], T. P. GOLOVCHENKO [2]

[1] Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

[2] Kyiv City Pediatric Clinical Hospital 1

Approach to a problem of the progressive muscular dystrophies in children: modern clinic-diagnostic algorithm

Objective — to study the features of clinical symptoms of progressive muscular dystrophies (PMD) in children and to improve their clinical diagnostic algorithm.

Methods and subjects. Three groups of children were examined: 33 children with Duchenne PMD aged 2 to 16 years, 7 — with lumbosacral forms of muscular dystrophies aged 3 months to 16 years and 19 — with spinal muscular atrophy aged 3 months to 16 years. The duration of the disease ranged from 3 months to 12 years. Patients underwent clinical and neurological examination to determine the leading clinical syndromes. Motor functions were evaluated on unified scales. Based on the obtained data, the degree of loss of active movements and muscle strength was objectively determined. Assessment of motor dynamics was performed using the NSA (North Star Ambulatory Assessment Worksheet) scale, the 6-minute gait test, and other functional tests. CHOP — INTEND and HINE2 scales were used in patients with type I spinal muscular atrophy, and Motor Function Measure (MFM), Hammersmith, RULM, etc. scales were used in children with type II and III. Blood biochemical analysis was also performed to determine the level of creatine phosphokinase and lactate dehydrogenase in the blood. Instrumental research methods were used (electroneuromyography, spinal radiography in two projections), in some cases — magnetic resonance imaging was applied. The last stage was molecular genetic diagnosis and verification of clinical diagnosis. After the final diagnosis, patients with Duchenne PMD were prescribed combination therapy (hormonal (corticosteroids) and physiotherapy) according to an international care protocol. Patients are being monitored.

Results. Complete history taking, timely detection of the first symptoms of the disease and assessment of their dynamics, analysis of neurological symptoms are important for confirming the diagnosis of PMD. Given the similar clinical symptoms in the onset of various forms of PMD to confirm the diagnosis should follow a certain stage of research. Molecular genetic diagnostics should be performed only after evaluation of the results of general clinical, instrumental and laboratory examination of the child. Timely clarification of the clinical diagnosis of PMD, in particular Duchenne forms, helps to justify the appointment of glucocorticosteroids and disease-modifying therapy.

Conclusions. Treating a patient according to international standards will help stop the process of muscle atrophy with a timely diagnosis.

Keywords: progressive muscular dystrophy, patterns of muscular weakness, myopathy.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Свистільник В. О., Тріщинська М. А., Головченко Т. П. До проблеми м᾽язових дистрофій, що прогресують, у дітей: сучасний клініко-діагностичний алгоритм // Український неврологічний журнал. — 2022. — № 1—2. — С. 41—46. http://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-41.

Svystilnyk VO, Trishchynska MA, Golovchenko TP. Approach to a problem of the progressive muscular dystrophies in children: modern clinic-diagnostic algorithm (in Urkainian). Ukrainian Neurological Journal. 2022;1—2:41-46. http://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-41.

ISSN 1998-4235 (Print) • ISSN 2522-1183 (Online)
Український неврологічний журнал.— 2022.— № 1—2.— С. 47—53.

DOI: https://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-47
УДК 616.988:578.834-036.21:616.832-004.2:616.832-002)-07-08

М. С. ШОРОБУРА, Т. І. НЕГРИЧ, Н. Л. БОЖЕНКО, Н. О. НЕГРИЧ

Львівський національний університет імені Данила Галицького

Діагностика та лікування гострої постінфекційної демієлінізувальної хвороби. Випадок із практики

Майже 2 роки пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) значною мірою вплинули на світову медицину та наукові дослідження. Ажіотаж, спричинений новим коронавірусом SARS-CoV-2, може стимулювати дослідження демієлінізувальних захворювань (розсіяний склероз, гострий розсіяний енцефаломієліт), а поглиблення знань про патогенез демієлінізації та його зв'язок з вірусними інфекціями — дослідження імунопатогенезу COVID-19. Технологічні досягнення, які були швидко освоєні для боротьби із SARS-CoV-2, незабаром можуть бути використані для вирішення проблем розсіяного склерозу. Яскравим прикладом є потенційне застосування технології на основі мРНК для розробки толерантних вакцин, які пригнічують автоімунітет центральної нервової системи (ЦНС). Тривають клінічні випробування для оцінки інтерферону-В, фінголімоду, диметилфумарату, масітинібу (інгібітора тирозинкінази, який показав ефективність у дослідженнях III фази для первинно-прогресивного розсіяного склерозу), як потужних інгібіторів коронавірусу.

Описано клінічний випадок гострого розсіяного енцефаломієліту, пов'язаного із SARS-CoV-2 у 39-річної жінки, яка перебувала на обстеженні та лікуванні у Львівській обласній клінічній лікарні. Жінка скаржилася на виражене головокружіння, періодичне затерпання язика, уповільнену мову. З анамнезу відомо, що з 07.05.2020 до 20.05.2020 р. лікувалася з приводу підтвердженої інфекції COVID-19 у Львівській обласній інфекційній лікарні. Стан середньої тяжкості. Отримувала оксигенотерапію. Неврологічно: горизонтальний ністагм в обидва боки, високі сухожилкові та періостальні рефлекси на всіх кінцівках, двобічний симптом Бабінського, інтенційний тремор при виконанні пальце-носової проби з обох боків. Діагноз демієлінізувального захворювання (можливо, спричиненого COVID-19) установлено на підставі серологічних досліджень (полімеразна ланцюгова реакція до SARS-CoV-2), клінічних виявів, даних магнітно-резонансної томографії (множинне супра- та інфратенторіальне вогнищеве ураження білої речовини головного мозку). Відзначено позитивний вплив застосування кортикостероїдів при лікуванні гострого розсіяного енцефаломієліту, пов'язаного із SARS-CoV-2. Таким чином, точна діагностика і своєчасне лікування гострої демієлінізувальної хвороби, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, мають важливе клінічне значення.

Ключові слова: гостре демієлінізувальне захворювання ЦНС, розсіяний склероз, гострий розсіяний енцефаломієліт, SARS-CoV-2, діагностика, лікування.

З моменту виявлення в м. Ухані (Китай) наприкінці 2019 р. коронавірусна хвороба (COVID-19), спричинена коронавірусом-2 (SARS-CoV-2), за даними ВООЗ, призвела до понад 5 млн смертей [44] і безпрецедентного тиску на соціальні, економічні та медичні системи в усьому світі. Новий коронавірус (SARS-CoV-2) переважає у світі після того, як ВООЗ 11 березня 2020 р. оголосила про пандемію COVID-19, спонукавши країни ввести карантин, щоб пристосуватися до збільшення кількості інфікованих осіб та смертей (середній рівень смертності — близько 2,16 %). Багато осіб, які пережили гостру інфекцію, відчувають стійкі неврологічні симптоми, що призводять до втрати працездатності та мають соціально-економічні та особистісні наслідки [1]. Таким чином, велике значення має глибоке розуміння клінічних синдромів, що

Стаття надійшла до редакції 17 січня 2022 р.

Шоробура Марія Стефанівна, к. мед. н.,
доцент кафедри неврології, лікар-невролог
https://orcid.org/0000-0002-6883-6766
E-mail: mmshorob@gmail.com

розвиваються, та основних патофізіологічних механізмів для швидкої і раціональної терапії.

Спочатку SARS-CoV-2 розцінювали, як респіраторний збудник, але під час пандемії клініцисти та дослідники в усьому світі спостерігали імунологічні вияви цієї інфекції, яка уражує різні системи людського організму. Ретроспективні когортні дослідження виявили неврологічні розлади у понад третини пацієнтів під час гострої фази захворювання [14, 22, 42], що дає підставу вважати SARS-CoV-2 нейропатогеном. Ступінь тяжкості ураження легень унаслідок SARS-CoV-2 не завжди корелює із тяжкістю неврологічних ускладнень [46]. Неврологічні розлади іноді можуть передувати розвитку респіраторних симптомів COVID-19 [20].

Розрізняють гострі та хронічні ураження нервової системи. Одним з найпоширеніших є інсульт — тяжкий гострий вияв ураження ЦНС [3, 4, 20, 37, 45]. Описано також випадки енцефалопатії [13], менінгоенцефаліту [26], гострої некротизувальної енцефалопатії [35], демієлінізувальні розлади та судоми [9, 28]. Ураження периферичної нервової системи, пов'язане з COVID-19, здебільшого мало вигляд синдрому Гієна — Барре та міозиту [3, 20, 37, 38, 40, 45].

Хронічні неврологічні симптоми, пов'язані з COVID-19, менш чітко виражені, хоча турбують пацієнтів і впливають на їхню якість життя. До них належать дизавтономія, біль, хронічна втома, а також нейрокогнітивні та психіатричні дисфункції. Нині набагато глибше розуміння як найближчих, так і віддалених наслідків інфекції SARS-CoV-2, ніж рік тому.

Одне з найбільш інтригуючих питань стосується механізмів, що лежать в основі дуже різних виявів хвороби в мозку. Найімовірніше, SARS-CoV-2 впливатиме на мозок різними способами (психологічні наслідки хвороби та її системний вплив). Більшість виявів нейроCOVID-19 мають імуноопосередкований характер. Фактично ураження мозку, пов'язані з COVID-19, відображують як судинну, так і демієлінізувальну етіологію, та здебільшого пов'язані з інтенсивною імунною активацією і масовою продукцією нейротоксичних цитокінів (зокрема інтерлейкіном-1β та інтерлейкіном-6) [5]. Зрозуміло, що SARS-CoV-2 є нейротоксичним і нейроінвазивним та може проникати в ЦНС гематогенним шляхом або трансневрально і спричинити енцефаліт, енцефалопатію та гострий розсіяний енцефаломієліт (ГРЕМ) у пацієнтів з COVID-19. Існує ризик розвитку розсіяного склерозу (РС), опосередкованого SARS-CoV-2 у майбутньому, порівняно зі сплеском випадків хвороби Паркінсона після іспанського грипу в 1918 р. [46].

У літературі описано чотири випадки дебюту РС за критеріями McDonald (2017), виявлені під час або після легкого перебігу підтвердженого COVID-19. У всіх чотирьох пацієнтів відзначено наявність олігоклональних смуг у ліквoрі або спинномозковій рідині та множинних вогнищ демієлінізації на магнітно-резонансних томограмах. M. Palao та співавт. [30] описали неврологічний випадок у 29-річної жінки, в якої після 3-тижневого легкого перебігу COVID-19 виникли скарги на втрату зору. Y. D. Fragoso та співавт. [11] у 27-річної жінки спостерігали втрату чутливості та пірамідні симптоми після 6-місячного COVID-19. L. Moore та співавт. [25] доповіли про 28-річного чоловіка, в якого після 10-денного легкого перебігу COVID-19 розвинулася внутрішня офтальмоплегія. A. Naser Moghadasi [27] у 31-річної жінки виявив оптичний неврит під час встановлення діагнозу COVID-19. Такий каскад подій може бути випадковим, тобто РС дебютував випадково після зараження SARS-CoV-2, або специфічним, оскільки інфекція SARS-CoV-2 діє як екологічний чинник ризику розвитку РС. З огляду на недавнє відкриття нового коронавірусу доказів недостатньо, щоб зробити висновки. Слід провести масштабні дослідження.

Відомо, що інфекція SARS-CoV-2 спричиняє цитокіновий шторм [24]. Прозапальний стан, зумовлений цитокіновим штормом, який підтримується переважно інтерлейкіном-6, інтерлейкіном-1 і фактором некрозу пухлин α, може бути відповідальним за активацію гліальних клітин, що також може спричинити початок демієлінізації [39]. M. Khateb та співавт. виявили, що різні штами коронавірусів (HCoV-OC43 і MERS-CoV) ініціюють кілька імунопатогенних реакцій, які спричиняють прогресування демієлінізації у ЦНС [17].

T. S. Kim та S. Perlman продемонстрували, що експериментальний штам коронавірусу JHM навіть за відсутності Т- і В-клітин призвів до автоімунного демієлінізувального розладу у моделі миші [18]. Це свідчить про те, що утворення антитіл проти JHM є достатнім, щоб спричинити демієлінізацію.

N. Arbour та співавт. виявили РНК HCoV у ЦНС пацієнтів з демієлінізувальними розладами, що свідчить про можливий зв'язок між коронавірусами та демієлінізацією [2].

Необхідно з'ясувати, який вплив має COVID-19 на мозок і чому деякі пацієнти є вразливішими, ніж інші. Системні ефекти, зокрема дія цитокінів та інших медіаторів запалення, також можуть відігравати вирішальну роль.

Вірус SARS-CoV-2 асоціюється зі зростанням кількості параінфекційних і постінфекційних неврологічних станів, зокрема ГРЕМ [33]. Виникнення параінфекційного ГРЕМ часто корелює з тяжкістю COVID-19, що свідчить про нецільові ефекти гіперзапальної відповіді, що охоплює тканину мозку та судинну систему [47]. Окрім глибокої демієлінізації білої речовини, у цих випадках часто спостерігають внутрішньошлуночкові та паренхіматозні крововиливи (наприклад, мікрокрововиливи) з ознаками фульмінантного некротичного енцефаліту [8, 12, 35, 41]. І навпаки, ГРЕМ після COVID-19 не пов'язаний з ураженням органів дихання і не відрізняється від спричинених іншими інфекціями [19, 29]. Цікаво, що COVID-19 призводить до загострення ГРЕМ, спричиненого вірусом Коксакі [15]. Припускають, що при ГРЕМ, асоційованому із SARS-CoV-2, нетипово часто уражається хребет, особливо сіра речовина хребта [6].

G.C. Román та співавт. провели аналіз літератури і виявили 43 випадки гострого поперечного мієліту (ГПМ), про які повідомили до січня 2021 р. у зв'язку з COVID-19 [36]. Оскільки у перших повідомленнях про неврологічні ускладнення інфекції SARS-CoV-2 не згадано мієліт, така кількість випадків (0,5 на 1 млн) насторожує. Цікаво, що не виявлено жодного зв'язку між ГПМ та іншими високовірулентними β-коронавірусами, що свідчить про особливу властивість SARS-CoV-2 запускати демієлінізацію хребта. Вік пацієнтів становив від 21 до 73 років, пацієнтів чоловічої статі було більше, ніж осіб жіночої статі, перебіг COVID-19 був переважно легким. У третини випадків протягом 5 днів від появи симптомів COVID-19 розвинулися неврологічні порушення. Мієліт як частина діагнозу ГРЕМ діагностовано у 20 % пацієнтів. Поздовжньо-розширені ураження, що охоплюють > 3 сегментів спинного мозку, спостерігали у 70 % випадків мієліту, пов'язаного з COVID-19. Описано клінічний випадок 28-річної жінки, в якої демієлінізація охопила весь хребет (від довгастого мозку до кісткового конуса).

M. McCuddy та співавт. описали трьох пацієнтів із тяжкою інфекцією COVID-19, у яких розвинувся ГРЕМ [23]. Усі пацієнти були інтубовані з приводу дихальної недостатності. Під час магнітно-резонансної томографії (МРТ) виявлено характерні гіперінтенсивні Т2-зважені зображення від округлої до овальної форми з дещо нечіткими краями, багато з них мали обмежену дифузію, що характерна для ГРЕМ. У всіх пацієнтів у ліквор і відзначено підвищений рівень білка з нормальною кількістю лейкоцитів та негативними олігоклональними смугами. Культури ліквору, панелі на менінгіт/енцефаліт, панелі РС і результати тестів на хворобу Лайма та сифіліс були негативними. Усі пацієнти також мали негативний результат полімеразної ланцюгової реакції ліквору на COVID-19. Таким чином, не було доказів прямого ураження ЦНС вірусом SARS-CoV-2. Результати в цілому відповідали імуноопосередкованому процесу. Усі пацієнти отримували внутрішньовенно стероїди, внутрішньовенний імуноглобулін та продемонстрували помірне поліпшення загального стану.

T. Moriguchi та співавт. описали випадок менінгіту/енцефаліту з позитивним результатом тесту RT-PCR на SARS-CoV-2 у ліквор і, що свідчило про нейроінвазивний потенціал вірусу [26].

F. Zuhorn та співавт. представили випадок параінфекційного енцефаліту, який, на їхню думку, мав автоімунну природу, оскільки у пацієнта був негативний результат RT-PCR-тесту ліквору [49].

A. Paniz-Mondolfi та співавт. припустили, що відсутність вірусу в ліквор і, можливо, свідчить про те, що концентрація вірусу може бути нижчою за рівень виявлення методу тестування або наявність низьких концентрацій ендонуклеаз/екзонуклеаз та білків, що діють як інгібітори в ліквор і [31].

A. Zoghi та співавт. описали клінічний випадок появи енцефаломієліту у 21-річного чоловіка через 2 тиж після легкої форми COVID-19 [48]. При госпіталізації у нього виявлено сплутаність свідомості з періодичним блюванням, центральним парапарезом і чутливими провідниковими порушеннями з рівня Th8. МРТ виявила легке посилення гіперінтенсивності у режимі FLAIR, яка поширювалася від внутрішніх капсул до мозкових ніжок і моста, а також гіперінтенсивність мозолистого тіла з мармуровим малюнком та поздовжньо-розширений поперечний мієліт у шийному та грудному відділах хребта. Аналіз ліквору показав плеоцитоз, гіпоглікорахію та гіперпротидорахію без олігоклональних смуг. Результати обстеження і клінічний початок вказували на можливий нейрооптикомієліт Девіка, але антитіла до рецептора аквапорину-4 та мієлінового олігодендроцитного глікопротеїну (MOG) у сироватці крові та ліквор і були відсутні. Лікування плазмоферезом сприяло лише частковому одужанню. Випадок був оформлений як атиповий ГРЕМ. P. Patel та співавт. [32] повідомили про випадок енцефаліту, спричиненого вірусом Varicella-zoster і пов'язаного з інфекцією COVID-19. Отже, COVID-19 може призвести до імуносупресивного стану (через саму інфекцію або прийом імунодепресантів), що дає змогу іншим патогенам реактивуватися.

M. Jumah та співавт. описали неврологічний випадок, пов'язаний із взаємодією SARS-CoV-2/ HHV6 у 61-річного чоловіка, в якого під час COVID-19 виникли лімфопенія, гіпогаммаглобулінемія та гострий параінфекційний мієліт [16]. Аналіз ліквору виявив високу вірусемію HHV-6, а у сироватці крові — антитіла до MOG. У цьому випадку два віруси, окремо пов'язані із захворюваннями, що асоціюються з MOG [43], могли спричинити імуноопосередковану демієлінізацію. Таким чином, можна припустити пряму взаємодію, подібну до тієї, що спостерігається для HHV-6A з вірусом Епштейна — Барр при РС [10].

Команда дослідників, очолювана S. Giovanna, провела систематичний огляд випадків ГРЕМ і гострого геморагічного лейкоенцефаліту (ГГЛЕ) після COVID-19 у медичній літературі з використанням PubMed [21]. Застосовано стратегію пошуку та фільтр часу звітів (з 1 грудня 2019 р. до 17 травня 2021 р.). Назви статей та реферати, які вказували на можливий центральний нейрозапальний зв'язок із COVID-19, були залучені для детальнішого огляду. До аналізу залучено 26 статей із 435, зокрема клінічні випадки із США (15), Великої Британії (13), Сінгапуру (6), Бразилії (5), Ірану (3), Індії (2), Італії (2) та Греції (1). Різне місцерозташування випадків ще раз підтвердило, що ГРЕМ і ГГЛЕ є рідкісними ускладненнями тяжкої інфекції COVID-19. Проаналізовано дані 46 пацієнтів (середній вік — 49,5 року), в цілому відзначено переважання чоловіків (61 та 37 % відповідно). ГРЕМ виник у 31 випадку, ГГЛЕ — у 15. Остаточна оцінка за модифікованою шкалою Ренкіна ≥ 4 — у 64 % пацієнтів. Крововилив на МРТ головного мозку виявлено у 42 % випадків, що значно частіше, ніж при класичному ГРЕМ. Причина цього невідома, але можна припустити, що схильність COVID-19 до залучення мікроциркуляції може сприяти і є унікальною ознакою цього вірусного тригера або результатом прямого чи вторинного зараження щодо молекулярної мімікрії [21]. Він також може бути побічним продуктом прозапальних цитокінів, що спричиняють ендотеліальну дисфункцію у тяжчих випадках інфекції COVID-19. Інтенсивного лікування потребували 67 % пацієнтів, імуномодулювальну терапію, зокрема кортикостероїди, імуноглобуліни внутрішньовенно або плазмаферез, — 70 %. Рівень летальності — 32 % [21]. COVID-19 діє як вірусний тригер для ГРЕМ і ГГЛЕ, оскільки майже всі (91 %) пацієнти мали лабораторно підтверджений COVID-19. Ці висновки підтверджуються тим, що SARS-CoV-2 має спільні епітопи з нейрональними білками, що може спровокувати автоімунітет із залученням ЦНС через молекулярну мімікрію.

Після інфікування COVID-19 ГРЕМ і ГГЛЕ залишаються рідкісними ускладненнями, але наведені вище дані свідчать про необхідність первинної профілактики інфекції. Додатковими рекомендаціями є моніторинг неврологічних ускладнень у пацієнтів із седативними препаратами, ретельний аналіз на наявність попередньої інфекції COVID-19 (анамнестично і за допомогою лабораторних методів) у тих, хто має ГРЕМ або ГГЛЕ, а також оцінка серопозитивності MOG. Поряд із застосуванням терапії, спрямованої на COVID-19, можуть знадобитися більш ранні та агресивніші втручання для ГРЕМ та ГГЛЕ, щоб уникнути смерті. Супутнє неврологічне ураження цього типу (ГРЕМ/ГГЛЕ) можна вважати відносно негативним прогностичним маркером [21].

Проведено дослідження, яке охопило 13 центрів у Ломбардії та Венето в Італії [34]. Когорта містила 25 випадків енцефаліту, діагностованих відповідно до стандартних рекомендацій, з підтвердженою респіраторною інфекцією SARS-CoV-2 і даними СМР, електроенцефалограми, МРТ. Щоб зосередитися на підтипах та результатах енцефаліту, з аналізу вилучили випадки COVID-19 з цереброваскулярними захворюваннями, незважаючи на те, що вони були найпоширенішим неврологічним виявом інфекції SARS-CoV-2 у відділенні невідкладної допомоги. Більшість пацієнтів з енцефалітом мали помірну респіраторну хворобу COVID-19 з виразними неврологічними розладами (делірій, афазія/дизартрія, судоми). Клінічний перебіг, зміни СМр і результати МРТ у цих пацієнтів підтверджують цитокін-опосередкований шлях залучення ЦНС. Кілька випадків ГРЕМ, які характеризувалися відстроченим початком і серйознішим респіраторним дистрес-синдромом, імовірно, були пов'язані з імуноопосередкованими механізмами. За даними 3-місячного спостереження оцінено коефіцієнт захворюваності на енцефаліт при COVID-19 — щонайменше 50 на 100 тис. випадків [34]. Ці висновки узгоджуються з опублікованими у Великій Британії звітами про COVID-19 і тенденціями до ускладнень ЦНС при ГРВІ та MERS, установленими M. A. Ellul і співавт. [9]. За їхніми даними, захворюваність становила від 37 до 224 випадків на 100 тис. пацієнтів.

Клінічний випадок

Опис клінічного випадку проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науковомедичних досліджень (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997). У пацієнтки отримано письмову інформовану згоду. Проведення дослідження схвалене комісією з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 2 від 15 лютого 2016 р.).

Пацієнтка П., раніше здорова 39-річна жінка, 21.05.2020 р. почала скаржитися на виражене головокружіння, періодичне затерпання язика, уповільнену мову. З анамнезу відомо, що з 07.05.2020 до 20.05.2020 р. лікувалася з приводу підтвердженої інфекції COVID-19 у Львівській обласній інфекційній лікарні. Стан середньої тяжкості. Отримувала оксигенотерапію. Неврологічно: горизонтальний ністагм в обидва боки, високі сухожилкові та періостальні рефлекси на всіх кінцівках, двобічний симптом Бабінського, інтенційний тремор при виконанні пальце-носової проби з обох боків.

МРТ (10.06.2020) виявила множинне супра- та інфратенторіальне вогнищеве ураження білої речовини головного мозку (рисунок). З огляду на МРТ-патерн вогнищ, дані анамнезу, результати серологічних досліджень (полімеразна ланцюгова реакція до SARS-CoV-2) і клінічні вияви МРТ-картина найхарактерніша для демієлінізувального захворювання (можливо, спричиненого COVID-19).

Лікування розпочали згідно з міжнародними рекомендаціями з терапії демієлінізувального процесу. Проведено пульс-терапію кортикостероїдами. Відзначено поліпшення загального стану.

Таким чином, точна діагностика та своєчасне лікування гострої демієлінізувальної хвороби, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, мають важливе клінічне значення. При лікуванні високими дозами кортикостероїдів (метилпреднізолон) у гострій фазі показник повного одужання ГРЕМ становить 50—80 % [23]. Використання плазмоферезу обмежене можливістю загострення гемодинамічної нестабільності, ризиком зараження та зниженням вмісту захисних антитіл, які можуть допомогти

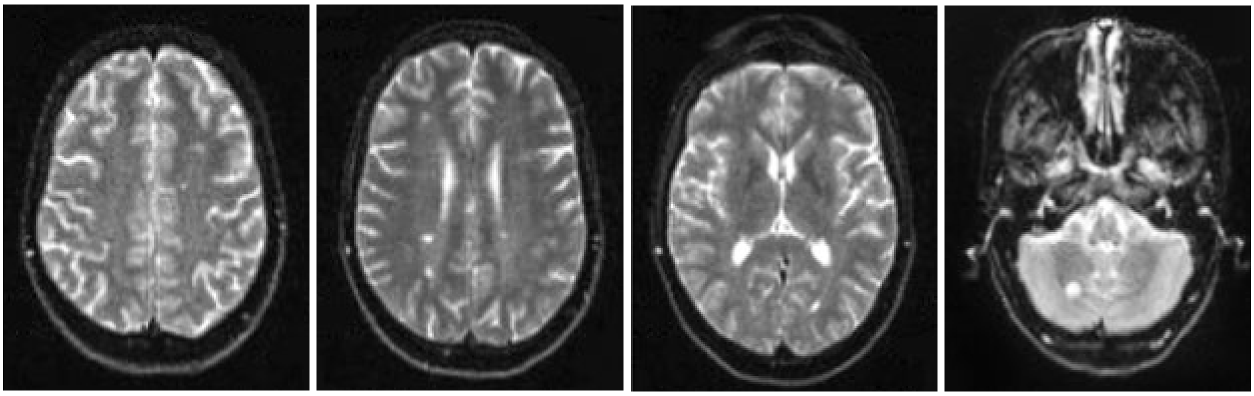

Рисунок. *МРТ головного мозку пацієнтки П. Множинні супратенторіальні та інфратенторіальні вогнища ураження білої речовини головного мозку*

боротися з COVID-19. Внутрішньовенний імуноглобулін може підвищити ризик тромбоемболічних побічних явищ у пацієнтів з COVID-19, які вже мають підвищений ризик гіперкоагуляції [23].

Питання безпечності застосування кортикостероїдів при COVID-19 є предметом дискусій. Використання стероїдів може посилити реплікацію вірусу, стероїди також мають здатність модулювати запальну відповідь, що пов'язана з багатьма тяжкими ускладненнями цієї інфекції [23]. Через відсутність клінічних доказів користі чи шкоди від використання стероїдів при лікуванні ГРЕМ, пов'язаного з COVID-19, слід застосовувати найкраще клінічне судження, а терапію кортикостероїдами не слід ігнорувати.

Гостра енцефалопатія та мультифокальний неврологічний дефіцит, які спостерігаються при ГРЕМ, можуть посилити захворюваність пацієнтів із тяжкими інфекціями COVID-19, подовжити госпіталізацію та призвести до тривалого неврологічного дефіциту [23]. Отже, точна діагностика та своєчасне лікування ГРЕМ у цих пацієнтів мають важливе клінічне значення.

Спектр неврологічних ускладнень при COVID-19 ще недостатньо вивчений. Його потрібно виявити та пояснити за допомогою більших досліджень. Проте обмежені знання не повинні затьмарювати клінічне судження, а змушувати лікарів детально обстежувати пацієнтів, аналізувати наявні літературні джерела та повідомляти про свої висновки, навіть якщо остаточний діагноз установити не вдалося.

Регулярне секвенування лабораторій-членів Network for Genomics Surveillance виявило нову лінію вірусу під назвою B.1.1.529 «Omicron» у Південній Африці. Усе, що відомо про B.1.1.529, свідчить про те, що універсальна вакцинація є найкращим засобом проти тяжкої форми COVID-19 і разом з нефармацевтичними втручаннями допоможе системі охорони здоров'я впоратися з прийдешньою хвилею.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту — М. Ш., Т. Н.; збір та опрацювання матеріалу — М. Ш., Н. Б.; редагування — Т. Н., Н. Н.

Література

1. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19 // Nature. — 2021. — Vol. 594 (7862). — P. 259—264. doi: 10.1038/s41586-021-03553-9.
2. Arbour N., Day R., Newcombe J., Talbot P. J. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses // J. Virol. — 2000. — Vol. 74 (19). — P. 8913—8921. doi: 10.1128/jvi.74.19.8913-8921.2000.
3. Asadi-Pooya A. A. Seizures associated with coronavirus infections // Seizure. — 2020. — Vol. 79. — P. 49—52.
4. Beyrouti R., Adams M. E., Benjamin L. et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19 // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2020. — Vol. 91 (8). — P. 889—891.
5. Bodro M., Compta Y., Llansó L. et al. Increased CSF Levels of IL-1β, IL-6, and ACE in SARS-CoV-2-Associated Encephalitis // Neurol. Neuroimmunol Neuroinflamm. — 2020. — Vol. 7 (5). — P. 821. doi: 10.1212/NXI.0000000000000821.
6. Canavero I., Valentino F., Colombo E. et al. Acute myelopathies associated to SARS-CoV-2 infection // Viral or Immune-Mediated Damage Travel Med. Infect Dis. — 2021. — Vol. 40. — 102000. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102000.
7. Centonze D., Rocca M. A., Gasperini C. et al. Disease-modifying therapies and SARS-CoV-2 vaccination in multiple sclerosis. An Expert Consensus // J. Neurol. — 2021. — Vol. 10. doi: 10.1007/S00415-021-10545-2.
8. Dixon L., Varley J., Gontsarova A. et al. COVID-19-Related Acute Necrotizing Encephalopathy With Brain Stem Involvement in a Patient With Aplastic Anemia // Neurol. Neuroimmunol Neuroinflamm. — 2020. — Vol. 7. — P. 789. doi: 10.1212/NXI.0000000000000789.
9. Ellul M. A., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19 // Lancet. — Neurol. — 2020. — Vol. 19 (9). — P. 767—783. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
10. Fierz W. Multiple sclerosis: an example of pathogenic viral interaction // Virol J. — 2017. — Vol. 14. — P. 42. doi: 10.1186/s12985-017-0719-3.
11. Fragoso Y. D., Pacheco F. A. S., Silveira G. L. et al. COVID-19 in a temporal relation to the onset of multiple sclerosis // Mult. Scler. — Relat Disord. — 2021. — Vol. 50. — 102863. doi: 10.1016/j.msard.2021.102863.

12. Handa R., Nanda S., Prasad A. et al. COVID-19-associated acute haemorrhagic leukoencephalomyelitis // Neurol. Sci. — 2020. — Vol. 41. — P. 3023—3026. doi: 10.1007/s10072-020-04703-z.
13. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection // N. Engl. J. Med. — 2020. — Vol. 382. — P. 2268—2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
14. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. — 2020. — Vol. 395 (10223). — P. 497—506. doi: 10.1016/S0140-6736 (20)30183-5.
15. Hussein O., Elazim A. A., Torbey M. T. COVID-19 systemic infection exacerbates pre-existing Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM) // J. Neuroimmunol. — 2020. — Vol. 349. — 577405. doi: 10.1016/J.JNEUROIM.2020.577405.
16. Jumah M., Rahman F., Figgie M. et al. COVID-19, HHV6 and MOG antibody: a perfect storm // J. Neuroimmunol. — 2021. — Vol. 353. — 577521. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577521.
17. Khateb M., Bosak N., Muqary M. Coronaviruses and central nervous system manifestations // Front Neurol. — 2020. — Vol. 11. — P. 715. doi: 10.3389/fneur.2020.00715.
18. Kim T. S., Perlman S. Virus-specific antibody, in the absence of T cells, mediates demyelination in mice infected with a neurotropic coronavirus // Am. J. Pathol. — 2005. — Vol. 166. — P. 801—809. doi: 10.1016/S0002-9440 (10)62301-2.
19. Kumar A., Olivera A., Mueller N. et al. Delayed SARS-COV-2 leukoencephalopathy without severe hypoxia // J. Neurol. Sci. — 2020. — Vol. 418. — 117146. doi: 10.1016/J.JNS.2020.117146.
20. Lahiri D., Ardila A. COVID-19 pandemic: a neurological perspective // Cureus. — 2020. — Vol. 12 (4). — e7889. doi: 10.7759/cureus.7889.
21. Manzano J. S., McEntire C. R. S., Martinez-Lage M. et al. Acute disseminated encephalomyelitis and acute hemorrhagic leukoencephalitis following COVID-19: Systematic Review and Meta-synthesis // Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. — 2021. — Vol. 8 (6). — e1080. doi: https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001080.
22. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // JAMA. — Neurol. — 2020. — Vol. 77 (6). — P. 683—690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
23. McCuddy M., Kelkar P., Zhao Y., Wicklund D. Acute Demyelinating Encephalomyelitis (ADEM) in COVID-19 infection: a case series // Neurol. India. — 2020. — Vol. 68 (5). — P. 1192—1195. doi: 10.1101/2020.07.15.20126730.
24. Mehta P., McAuley D. F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // Lancet. — 2020. — Vol. 395 (10229). — P. 1033—1034. doi: 10.1016/S0140-6736 (20)30628-0.
25. Moore L., Ghannam M., Manousakis G. A first presentation of multiple sclerosis with concurrent COVID-19 infection // eNeurologicalSci. — 2021. — Vol. 22. — 100299. doi: 10.1016/j.ensci.2020.100299.
26. Moriguchi T., Harii N., Goto J. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 // Int. J. Infect. Dis. — 2020. — Vol. 94. — P. 55—58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
27. Naser Moghadasi A. A 31-year-old female patient with concurrent clinical onset of multiple sclerosis and COVID-19: possible role of SARS-CoV-2 in the pathogenesis of multiple sclerosis // Autoimmun. Rev. — 2021. — Vol. 20. — 102803. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102803.
28. Nepal G., Rehrig J. H., Shrestha G. S. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review // Crit. Care. — 2020. — Vol. 24. — P. 421. doi: 10.1186/s13054-020-03121-z.
29. Novi G., Rossi T., Pedemonte E. et al. Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 infection // Neurol. Neuroimmunol Neuroinflamm. — 2020. — Vol. 7. — P. 797. doi: 10.1212/NXI.0000000000000797.
30. Palao M., Fernández-Díaz E., Gracia-Gil J. et al. Multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection // Mult. Scler. — Relat Disord. — 2020. — Vol. 45. — 102377. doi: 10.1016/j.msard.2020.102377.
31. Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z. et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) // J. Med. Virol. — 2020. — Vol. 92 (7). — P. 699—702. doi: 10.1002/jmv.25915.
32. Patel P., Undavia A., Choudry R. et al. COVID-19 associated with concomitant Varicella zoster viral encephalitis // Neurol. Clin. Pract. — 2021. — Vol. 11 (2). — P. e219-e221. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000902.
33. Paterson R. W., Brown R. L., Benjamin L. et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings // Brain. — 2020. — Vol. 143. — P. 3104—3120. doi: 10.1093/brain/awaa240.
34. Pilotto A., Masciocchi S., Volonghi I. et al. SARS-CoV-2 related encephalopaties (ENCOVID) Study Group. Clinical presentation and outcomes of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-related encephalitis: The ENCOVID multicenter study // J. Infect. Dis. — 2021. — Vol. 223 (1). — P. 28—37. doi: 10.1093/infdis/jiaa609.
35. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D. et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features // Radiology. — 2020. — Vol. 296. — P. 119—120. doi: 10.1148/RADIOL.2020201187.
36. Román G. C., Gracia F., Torres A. et al. Acute Transverse Myelitis (ATM): Clinical review of 43 patients with cOVID-19-associated ATM and 3 Post-Vaccination ATM serious adverse events with the ChAdOx1 Ncov-19 Vaccine (Azd1222) // Front. Immunol. — 2021. — Vol. 12. — 653786. doi: 10.3389/fimmu.2021.653786.
37. Roy D., Ghosh R., Dubey S. et al. Neurological and neuropsychiatric impacts of COVID-19 Pandemic // Can. J. Neurol. Sci. — 2021. — Vol. 48 (1). — P. 9—24. doi: 10.1017/cjn.2020.173.
38. Sánchez-Raya J., Sampol J. Spinal cord injury and COVID-19: some thoughts after the first wave // Spinal Cord. — 2020. — Vol. 58. — P. 841—843. doi: 10.1038/s41393-020-0524-5.
39. Schett G., Sticherling M., Neurath M. F. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases // Nat. Rev. Immunol. — 2020. — Vol. 20 (5). — P. 271—272. doi: 10.1038/s41577-020-0312-7.
40. Toscano G., Palmerini F., Ravaglia S. et al. Guillain–Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 // N. Engl. J. Med. — 2020. — Vol. 382. — P. 2574—2576. doi: 10.1056/NEJMc2009191.
41. Varadan B., Shankar A., Rajakumar A. et al. Acute hemorrhagic leukoencephalitis in a COVID-19 patient — a case report with literature review // Neuroradiology. — 2021. — Vol. 63 (5). — P. 653—661. doi: 10.1007/S00234-021-02667-1.
42. Varatharaj A., Thomas N., Ellul M. A. et al. CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: A UK-wide surveillance study // Lancet. — Psychiatry. — 2020. — Vol. 7 (10). — P. 875—882. doi: 10.1016/S2215-0366 (20)30287-X.
43. Vieira J. P., Sequeira J., Brito M. J. Postinfectious anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody positive optic neuritis and myelitis // J. Child Neurol. — 2017. — P. 996—999. doi: 10.1177/0883073817724927.
44. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. https://covid19.who.int.
45. Yavarpour-Bali H., Ghasemi-Kasman M. Update on neurological manifestations of COVID-19 // Life Sci. — 2020. — Vol. 15. — P. 257. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118063.
46. Zandi M. How coronavirus affects the brain // The Conversation. — 2020. https://theconversation.com/how-coronavirus-affects-the-brain-141100.
47. Zanin L., Saraceno G., Panciani P. P. et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions // Acta Neurochirurg. — 2020. — Vol. 162. — P. 1491—1494. doi: 10.1007/s00701-020-04374-x.
48. Zoghi A., Ramezani M., Roozbeh M. et al. A case of possible atypical demyelinating event of the central nervous system following COVID-19 // Mult. Scler. — Relat Disord. — 2020. — Vol. 44. — 102324. doi: 10.1016/j.msard.2020.102324.
49. Zuhorn F., Omaimen H., Ruprecht B. et al. Parainfectious encephalitis in COVID-19: «the claustrum sign» // J. Neurol. — 2020. — Vol. 3. — P. 1—4. doi: 10.1007/s00415-020-10185-y.

M. S. SHOROBURA, T. I. NEHRYCH, N. L. BOZHENKO, N. O. NEGRYCH
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv

Diagnosis and treatment of acute post-infection demyelinating disease. Case-study

For almost 2 years, the SARS-CoV-2 pandemic has had a profound impact on the world of medicine and research. Research excitement caused by the new SARS-CoV-2 coronavirus may stimulate the study of demyelinating diseases (multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis acute), conversely, deepening our knowledge of the pathogenesis of demyelination and its association with viral infections may lead to studies in the immunopathogenesis of COVID-19. Technological advances that have been rapidly mastered to combat SARS-CoV-2 may soon be used to address multiple sclerosis. A striking example is the potential use of mRNA-based technology to develop tolerant vaccines that suppress CNS autoimmunity. Clinical trials are already underway to evaluate IFN-B, fingolimod, dimethyl fumarate, and masitinib (a tyrosine kinase inhibitor that is effective in phase 3 studies for primary progressive multiple sclerosis) as potent inhibitors of coronavirus.

The study presents a clinical case of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) associated with SARS-CoV-2 in a 39-year-old woman who was examined and treated at the Lviv Regional Clinical Hospital. The woman complained of severe dizziness, periodic numbness of the tongue, and snowlines of speech. From the anamnesis, it is known that from 07.05.2020 to 20.05.2020 she was treated for confirmed COVID19 infection in the Lviv Regional Infectious Diseases Hospital. Her condition was of moderate severity, she received an oxygen therapy. Neurological manifestations are horizontal nystagmus in both directions, high tendon and periosteal reflexes on all limbs, bilateral Babinski's symptom, intentional tremor when performing a finger test on both sides. The diagnosis of demyelinating disease (possibly caused by COVID19) was established on the basis of serological studies (polymerase chain reaction to SARSCoV2), clinical findings, magnetic resonance imaging (multiple supra and infratentorial focal lesions of the white matter of the brain). The positive use of corticosteroids in the treatment of acute diffuse encephalomyelitis associated with SARSCoV2 has been reported. Thus, accurate diagnosis and timely treatment of acute demyelinating disease caused by SARSCoV2 virus are of great clinical importance.

Keywords: acute demyelinating CNS disease, multiple sclerosis, acute multiple encephalomyelitis, SARS-CoV-2, diagnosis, treatment.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Шоробура М. С., Негрич Т. І., Боженко Н. Л., Негрич Н. О. Діагностика та лікування гострої постінфекційної демієлінізувальної хвороби. Випадок із практики // Український неврологічний журнал. — 2022. — № 1—2. — С. 47—53. http://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-47.
- Shorobura MS, Nehrych TI, Bozhenko NL, Negrych NO. Diagnosis and treatment of acute post-infection demyelinating disease. Case-study (in Urkainian). Ukrainian Neurological Journal. 2022;1—2:47-53. http://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-47.

ISSN 1998-4235 (Print) • ISSN 2522-1183 (Online)
Український неврологічний журнал.— 2022.— № 1—2.— С. 54—59.
DOI: https://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-54
УДК 617.723/.735-002-921:612.017.1:616-008:616-053.8


Д. В. МАЛЬЦЕВ [1], О. О. ГУРЖІЙ [2]

[1] Інститут експериментальної і клінічної медицини
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця, Київ
[2] Центр зору «Візіум», Київ

Рецидивний токсоплазмовий хоріоретиніт у пацієнта з вибірковим дефіцитом NKT-клітин і $CD8^+$-цитотоксичних Т-лімфоцитів, асоційованим з генетичним дефіцитом фолатного циклу. Випадок із практики

Описано клінічний випадок рецидивного токсоплазмового хоріоретиніту у молодого пацієнта з клітинним імунодефіцитом. Пацієнт К., 37 років, звернувся по допомогу до офтальмолога зі скаргами на зниження гостроти зору та відчуття дискомфорту в лівому оці. З анамнезу хвороби встановлено, що він переніс принаймні два епізоди гострого заднього увеїту без з'ясування етіологічного чинника. За допомогою офтальмологічного огляду виявлено старий рубець на сітківці правого ока та ознаки гострого вітриту і хоріоретиніту навколо старого рубця на сітківці лівого ока. Із застосуванням методу парних сироваток вдалося встановити етіологічний чинник офтальмологічного ураження — *Toxoplasma gondii*. Дослідження імунного статусу виявило вибірковий дефіцит $CD8^+$-цитотоксичних Т-лімфоцитів і Т-лімфоцитів з властивостями природних кілерів (NKT-клітини). Заперечено очевидні причини вторинної імуносупресії, зокрема наявність вірусу імунодефіциту людини. Генетична панель «Первинні імунодефіцити» із секвенуванням понад 400 генів відомих первинних імунодефіцитів людини не виявила патології. Через гіпергомоцистеїнемію, що персистує, проведено тест на генетичний дефіцит фолатного циклу. Виявлено поліморфний варіант гена MTHFR A1298C у гетерозиготному стані та гена MTRR A66G у гомозиготному стані. Цим пояснили клітинний імунодефіцит з урахуванням результатів досліджень зміни імунного статусу при порушенні обміну фолієвої кислоти і повідомлень про розвиток тяжких опортуністичних інфекцій при генетичному дефіциті фолатного циклу у людей.

Для лікування призначили спіраміцин у дозі 3 млн МО перорально тричі на добу 14 діб поспіль (для пригнічення токсоплазми), рекомбінантний α2b-інтерферон людини в дозі 3 млн МО внутрішньом'язово через день на ніч № 15 (для компенсації дефіциту NKT-клітин і $CD8^+$-цитотоксичних Т-лімфоцитів), oxodihydroacridinylacetate sodium у дозі 2 мл внутрішньом'язово через день на ніч № 15, чергуючи з інтерфероном (для компенсації дефіциту NKT-клітин і $CD8^+$-цитотоксичних Т-лімфоцитів), та місцеві перибульбарні ін'єкції бетаметазону № 3 (для усунення локального запалення у лівому оці). Поліпшення гостроти зору відзначено на 8-й день лікування, а відновлення функції лівого ока — наприкінці місяця терапії. За рахунок трьох додаткових місячних курсів рекомбінантного α2b-інтерферону людини для компенсації клітинного імунодефіциту, проведених протягом наступних 2 років катамнестичного спостереження, вдалося запобігти подальшим рецидивам токсоплазмової інвазії.

Ключові слова: вітрит, імунодефіцит, імунотерапія, імунопрофілактика.

Клінічне ведення офтальмологічних пацієнтів з тяжкими рецидивними ураженнями очей, спричиненими опортуністичними інфекційними агентами, є складним завданням, оскільки потребує тісної співпраці спеціалістів різного профілю для ідентифікації інфекційного чинника, раціональної оцінки імунного статусу, пошуку причини імуносупресії та проведення комплексної терапії, яка передбачала б не лише заходи для пригнічення мікроорганізму, а і компенсацію імунної дисфункції, що призвела до його реактивації з латентного або персистуючого стану в організмі людини.

Стаття надійшла до редакції 2 червня 2022 р.

Мальцев Дмитро Валерійович, к. мед. н.,
зав. лабораторії імунології та молекулярної біології
http://orcid.org/0000-0002-6615-3072. E-mail: dmaltsev@ukr.net

Toxoplasma gondii є типовим опортуністичним агентом, який, зазнаючи реактивації (переважно в імуноскомпрометованих осіб з первинними або вторинними імунодефіцитами), може бути причиною тяжких уражень очей у людей. Як зазначили S. Fabiani та співавт. у недавньому систематичному огляді, присвяченому проблемі очного токсоплазмозу у людей, серопозитивними до токсоплазми є принаймні 30 % представників сучасної популяції. Саме в цій когорті можуть розвиватися тяжкі ураження очного яблука у разі реактивації паразита в умовах імуносупресії [9]. Згідно з даними останнього систематичного огляду D. Kalogeropoulos та співавт., токсоплазма, незважаючи на деяке зменшення поширеності в популяції протягом останнього десятиріччя, залишається однією з основних причин розвитку гострого заднього увеїту в осіб зі зниженим імунітетом, що виявляється у вигляді вітриту та хоріоретиніту [11]. Випадки тяжкої токсоплазмової інфекції очей описані здебільшого у пацієнтів зі синдромом набутого імунодефіциту, спричиненим вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) [8], а також — в осіб з первинними імунодефіцитами [10], тому оцінка імунного статусу є важливим компонентом раціонального діагностичного пошуку при клінічно маніфестному токсоплазмозі у людей.

Наводимо опис клінічного випадку рецидивного токсоплазмового хоріоретиніту при клітинному імунодефіциті, який демонструє важливість оцінки імунного статусу та вибору адресної імунотерапії для усунення ознак імуносупресії при токсоплазмозі.

Пацієнт К., 37 років, звернувся по медичну допомогу до офтальмолога зі скаргами на зниження гостроти зору та відчуття дискомфорту в лівому оці. З анамнезу хвороби встановлено, що він переніс принаймні 2 епізоди гострого заднього увеїту без з'ясування причини запалення та відповідно без отримання етіотропної медикаментозної терапії.

При офтальмологічному огляді виявлено, що візуальна активність правого ока пацієнта була на рівні 20/20 за Snellen chart. При зовнішньому огляді та офтальмоскопії не ідентифіковано жодних ознак запалення в правому оці. На задній стінці правого очного яблука виявлено старий хоріоретинальний рубець невеликого розміру (0,1 площі оптичного диска) в зоні темпороназальної сітківки.

Візуальна активність лівого ока — 20/100 за Snellen chart. У передій камері лівого ока ознак запалення не відзначено, але ідентифіковано симптоми тяжкого вітриту — фокальну конденсацію у склистому тілі та запальні клітини. Крім того, мав місце активний ретинальний васкуліт. Виявлено гостре запалення в сітківці та хоріоїдальній оболонці лівого ока навколо старого ретинохоріоїдального рубця розміром 7—8 площ оптичного диска (рисунок).

У верхньоназальному сегменті визначалися вітреоретинальні проліферативні тяжі (див. рисунок). Диск зорового нерва блідо-рожевий, його межі чіткі. Судини у центральній ділянці не змінені, а на периферії визначалися периваскулярні запальні муфти. Уражені переважно артерії. Макулярна зона без особливостей. У верхньоназальному сегменті виявлено зливні вогнища білого кольору з чіткими межами розміром 7—8 площ оптичного диска зорового нерва, оточені пігментом. У нижній частині вогнища видно зону з нечіткими непігментованими межами, над якою посилена клітинна реакція склистого тіла.

Для пошуку причини гострого хоріоретиніту, який, з огляду на застарілі хоріоретинальні рубці в обох очах, мав рецидивний перебіг, проведено полімеразну ланцюгову реакцію лейкоцитів крові та змиву з очей з видоспецифічними праймерами HSV1/2, VZV, EBV, цитомегаловірусу, HHV-6, HHV-7, HHV-8, аденовірусів, ентеровірусів, TTV, парвовірусу B19, вірусів гепатиту B, C, D і G, *T. gondii*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia pneumoniae*, Mycoplasma *pneumoniae* в лабораторії нейробіохімії Інституту нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України. Усі результати полімеразної ланцюгової реакції були негативними. Паралельно визначали сироваткові концентрації специфічних IgM та IgG до зазначених мікробних агентів у сироватці крові в тій самій лабораторії. Завдяки серологічним дослідженням ідентифіковано підвищену сироваткову концентрацію специфічних IgG до *T. gondii* (324 МО/мл, норма < 10 МО/мл) та цитомегаловірусу (84 МО/мл, норма < 10 МО/мл), але не до інших збудників. Порівняння результатів з даними, отриманими за 3 міс до консультації під час попереднього загострення болю в оці, виявило збільшення більше ніж у 4 рази концентрації специфічних сироваткових IgG до *T. gondii* (63 МО/мл) і майже однаковий рівень специфічних IgG до

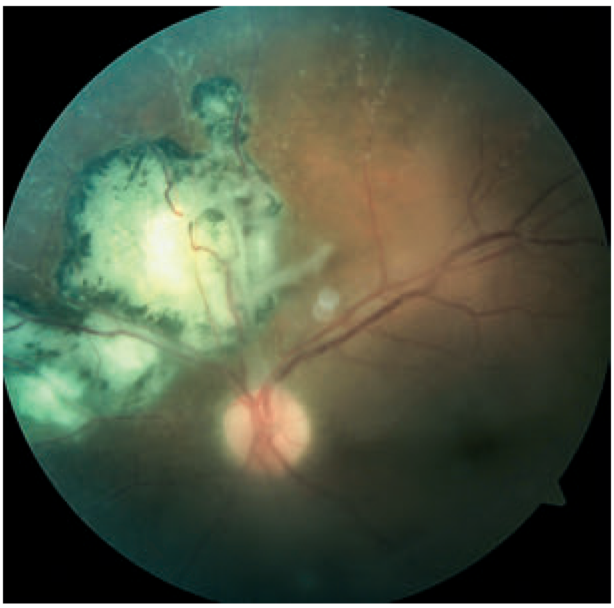

Рисунок. *Офтальмоскопічна картина лівого ока пацієнта К: деталі очного дна під флером, клітинна реакція склистого тіла (3+)*

цитомегаловірусу в сироватці крові (76 МО/мл). Отже, використовуючи метод парних сироваток, вдалося підтвердити саме токсоплазмову, а не цитомегаловірусну етіологію гострого хоріоретиніту лівого ока. Як зазначають K. Zhang та співавт. у систематичному огляді, присвяченому сучасній діагностиці токсоплазмозу, основним діагностичним підходом при цій поширеній паразитарній інвазії є проведення серологічних тестів, зокрема ідентифікація специфічних IgM або вірогідного приросту титру специфічних IgG за короткий проміжок часу, що вказує на реактивацію мікроорганізму [30].

Оскільки токсоплазмова інфекція спричинена опортуністичним збудником, який зазнає реактивації із латентного або персистуючого стану переважно в умовах імуносупресії, доцільною була оцінка імунного статусу для пошуку причини імунодефіциту, оскільки були підстави вважати токсоплазмовий хоріоретиніт рецидивним процесом через наявність старих хоріоретинальних рубців в обох очах.

Комплексне імунологічне обстеження пацієнта, окрім загального аналізу крові, передбачало вивчення субпопуляційного складу лімфоцитів з використанням лазерної протокової цитофлуориметрії (цитофлуориметр Epics XI, США) і методу непрямої імунофлуоресценції з моноклональними антитілами до CD-маркерів з однією, двома або трьома мітками ($CD3^+$ (норма — 54—83 %), $CD3^+CD4^+$ (норма — 26—58 %), $CD3^+CD8^+$ (норма — 21— 35 %), $CD3\text{-}CD19^+$ (норма — 5—14 %), $CD3\text{-}CD16^+CD56^+$ (норма — 5—15 %), $CD3^+CD16^+CD56^+$ (норма — 3—8 %) з розрахунком імунорегуляторного індексу (норма — 1,2—2,3) (реактиви Beckman Coulter, США). Функціональну активність Т-лімфоцитів оцінювали за реакцією бласттрансформації Т-лімфоцитів з конканаваліном А (норма — 1,20—1,68 опт. од.). Фагоцитоз оцінювали за даними латекс-тесту з визначенням фагоцитарного індексу (норма — 1,5—3,0 ум. од.), а також за активністю ферментів мієлопероксидази (імуноферментний аналіз, норма — 18—23 ум. од.) і НАДФ-оксидази нейтрофілів (НСТ-тест, спонтанна активність, норма — 80—125 опт. од., індукована активність, норма — 150—380 опт. од.). Сироваткові концентрації імуноглобулінів основних класів («ВекторБЕСТ», РФ; норма IgM — 0,8—1,6 г/л, IgA — 0,6—2,5 г/л, IgG — 6,0—15,0 г/л), мінорних класів імуноглобулінів IgE (норма — 30—100 МО/мл), IgD (норма > 13 МО/мл) і субкласів IgG (норма IgG1 — 280—1120 мг/дл, IgG2 — 30—630 мг/дл, IgG3 — 40—250 мг/дл, IgG4 — 11—620 мг/дл) вимірювали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу («ВекторБЕСТ», РФ, MDI Limbach Berlin GmbH, Німеччина).

Результати загального аналізу крові вказували на абсолютний лімфоцитоз і моноцитоз та відносну нейтропенію при нормальній ШОЕ. За результатами імунологічних обстежень установлено, що всі досліджені лабораторні показники імунного статусу були в межах референтних величин, окрім кількості $CD3^+CD16^+CD56^+$-лімфоцитів (Т-лімфоцити з властивостями природних кілерів (NKT-клітини)) та $CD8^+$-цитотоксичних Т-лімфоцитів у крові, яка була майже вдвічі меншою за нижню межу норми (1,4 %, $0{,}02 \cdot 10^9$/л та 12,0 %, $0{,}08 \cdot 10^9$/л відповідно). Вибірково повторили імунологічні дослідження для уникнення діагностичної помилки та отримали схожі результати (1,3 %, $0{,}04 \cdot 10^9$/л та 13,0 %, $0{,}09 \cdot 10^9$/л).

Отже, ідентифіковано вибірковий дефіцит NKT-клітин і $CD8^+$-цитотоксичних Т-лімфоцитів. Ці дані узгоджувалися із сучасними уявленнями про механізми імунного нагляду за токсоплазмою в організмі людини, згідно з якими саме субпопуляції кілерних лімфоцитів з цитотоксичними властивостями відіграють провідну роль в реалізації ефекторної імунної відповіді на зазначений опортуністичний мікроорганізм [6]. Очевидно, що саме дефіцит NKT-клітин і $CD8^+$-цитотоксичних Т-лімфоцитів був імовірною причиною критичного ослаблення імунного нагляду за ендогенною токсоплазмою та розвитку гострого хоріоретиніту, спричиненого цим збудником.

Однак залишалося невирішеним питання щодо походження зазначеного клітинного імунодефіциту у пацієнта. При ретельному зборі анамнезу та додатковому дообстеженні не виявлено очевидних причин вторинної імуносупресії (ВІЛ-інфекцію, ендокринопатії, злоякісні новоутворення, хвороби крові та прийом імуносупресивних препаратів). Слід було заперечити первинний імунодефіцит, який міг містити у лабораторному фенотипі дефіцит NKT-клітин і $CD8^+$-цитотоксичних Т-лімфоцитів. Для цього в Німеччині (Centogene, Росток) пацієнту проведено генетичне обстеження під назвою панель «Первинні імунодефіцити», яке передбачало дослідження нуклеотидного складу понад 400 генів, пов'язаних з відомими первинними імунодефіцитами людини. Отримано негативні результати генетичного тестування. Для пошуку альтернативних причин клітинного імунодефіциту проаналізовано результати всіх доступних біохімічних досліджень, проведених пацієнту протягом життя. Вдалося виявити характерний патологічний феномен у результатах багатьох досліджень, а саме — гіпергомоцистеїнемію, тобто патологічне підвищення сироваткової концентрації гомоцистеїну від 11,6 до 19,1 мкмоль/л (норма < 8 мкмоль/л). Ці дані вказували на можливий генетичний дефіцит фолатного циклу, оскільки гіпергомоцистеїнемія є характерною лабораторною ознакою саме цього генетичного розладу [14, 31]. У відділі нейробіохімії Інституту нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України проведено спеціальне генетичне тестування для пошуку патологічних поліморфних замін нуклеотидів у генах ензимів циклу фолієвої кислоти, а саме — *MTHFR* C677T (rs1801133), *MTHFR* A1298C (rs1801131), *MTRR* A66G (rs1801394) і *MTR* A2756G (rs1805087). Ідентифіковано дві патогенні поліморфні заміни нуклеотидів у генах ензимів циклу фолієвої кислоти — *MTHFR* A1298C (у гетерозиготному стані) та *MTRR* A66G (у гомозиготному стані), що пояснювало гіпергомоцистеїнемію, що персистує, і підтверджувало наявність генетичного дефіциту фолатного циклу у пацієнта.

В експериментальних і клінічних дослідженнях виявлено різноманітні порушення імунного статусу у пацієнтів як з верифікованим генетичним дефіцитом фолатного циклу, так і з дефіцитом фолієвої кислоти. Зокрема, M. B. van der Weyden та співавт. установили пригнічення метаболізму лімфобластів при фолатному дефіциті, зокрема порушення деоксинуклеотидного метаболізму і тимідилатного циклу [27]. T. Partearroyo та співавт. показали, що дисбаланс фолієвої кислоти та вітаміну B_{12}, типовий для фенотипу генетичного дефіциту фолатного циклу, порушує функціонування NK-клітин, активність B-лімфоцитів та індукує лімфопроліферацію [23]. C. Courtemanche та співавт. продемонстрували, що фолатний дефіцит призводить до пригнічення проліферації первинних CD8+-цитотоксичних T-лімфоцитів [7]. I. Abe та співавт. показали, що дефіцит фолієвої кислоти спричиняє зменшення кількості NK-клітин, T-лімфоцитів і B-клітин, але не базофілів та гранулоцитів [4]. A. M. Troen і співавт. установили, що неметаболізована фолієва кислота у сироватці крові при генетичному дефіциті фолатного циклу призводить до пригнічення цитотоксичності NK-клітин у жінок у постменопаузальний період [26]. N. Bhatnagar та співавт. описали панцитопенію при тяжкому фолатному дефіциті [5].

Раніше повідомляли про розвиток тяжких опортуністичних інфекцій унаслідок дефіциту NK-клітин у пацієнтів з генетичним дефіцитом фолатного циклу. Зокрема описано клінічний випадок тяжкого попереково-крижового мієліту HSV-2-етіології у пацієнта з вибірковим дефіцитом NK-клітин, асоційованим з генетичним дефіцитом фолатного циклу [3]. У контрольованому клінічному дослідженні у дітей з розладами спектра аутизму описано специфічний імунодефіцит, зокрема дефіцит NK-клітин, NKT-клітин, CD8+-цитотоксичних T-лімфоцитів, мієлопероксидази фагоцитів, та дисімуноглобулінемію, асоційовані з патологічними поліморфними замінами нуклеотидів у генах ензимів циклу фолієвої кислоти [17]. В іншому контрольованому клінічному дослідженні продемонстровано, що внаслідок зазначеного імунодефіциту у дітей формується специфічний мікробний спектр з низкою опортуністичних та умовно патогенних інфекційних агентів. Зокрема TTV відзначено у 87 % випадків, HHV-7 — у 79 %, HHV-6 — у 68 %, EBV — у 59 %, *Streptococcus pyogenes* — у 46 %, *Candida albicans* — у 41 %, *Borrelia* — у 34 %, *Mycoplasma pneumoniae* — у 27 %, *Chlamydia pneumoniae* — у 26 %, *Yersinia enterocolitica* — у 23 %, *Toxoplasma gondii* — у 19 % [2].

Наведені дані дали підставу вважати, що причиною дефіциту NKT-клітин та CD8+-цитотоксичних T-лімфоцитів у пацієнта був генетичний дефіцит фолатного циклу. Завдяки діагностичному пошуку вдалося виставити такий клінічний діагноз: Генетичний дефіцит фолатного циклу (*MTHFR* A1298C hetero, *MTRR* A66G homo), гіпергомоцистеїнемія, вибірковий дефіцит NKT-клітин та CD8+-цитотоксичних T-лімфоцитів, рецидивний токсоплазмовий хоріоретиніт, стадія загострення.

Формулювання клінічного діагнозу, що відображував найімовірніший сценарій патологічних подій у пацієнта з очевидними причинно-наслідковими зв'язками між виявленими лабораторними і клінічними феноменами, дало змогу призначити таке лікування:

1. Спіраміцин у дозі 3 млн МО перорально тричі на добу 14 діб поспіль (для пригнічення токсоплазми).
2. Рекомбінантний α2b-інтерферон людини в дозі 3 млн МО внутрішньом'язово (в/м) через день на ніч № 15 (для компенсації дефіциту NKT-клітин та CD8+-цитотоксичних T-лімфоцитів) згідно з результатами клінічних досліджень S. Yamagiwa та співавт. [28] і A. Okumura та співавт. [22].
3. Oxodihydroacridinylacetate sodium 2 мл в/м через день на ніч № 15, чергуючи з інтерфероном (для компенсації дефіциту NKT-клітин та CD8+-цитотоксичних T-лімфоцитів) згідно з результатами відповідного клінічного дослідження [1].
4. Місцеві перибульбарні ін'єкції бетаметазону № 3 (для усунення локального запалення у лівому оці).

На тлі такого лікування перші ознаки поліпшення гостроти зору відзначено на 8-му добу, а повного відновлення зору в лівому оці досягнуто наприкінці місяця комбінованої терапії. При повторному імунологічному дослідженні встановлено нормалізацію кількості NKT-клітин та CD8+-цитотоксичних T-лімфоцитів у периферичній крові пацієнта, що вказувало на компенсацію причинного імунодефіциту і давало підставу сподіватися на відновлення імунного нагляду за ендогенною токсоплазмою.

У подальшому пацієнт перебував на диспансерному огляді в офтальмолога та клінічного імунолога протягом 2 років і отримав 3 додаткових місячних курси імунотерапії з використанням препарату рекомбінантного α2b-інтерферону людини в дозі 3 млн МО в/м через день № 15 для компенсації дефіциту NKT-клітин та CD8+-цитотоксичних T-лімфоцитів, що підтверджено результатами імунологічних досліджень. На нашу думку, саме завдяки стратегії профілактичної адресної імунотерапії клітинного імунодефіциту вдалося уникнути рецидивів токсоплазмової інфекції очей. Сироваткова концентрація специфічних IgG до *T. gondii* зменшилася майже у 8 разів і більше ніж у 4 рази перевищувала верхню межу референтних значень (47 МО/мл, норма < 10 МО/мл), що відповідає уявленням про імунну пам'ять про латентний патоген, який не зазнає реактивації протягом тривалого часу.

Наведений клінічний випадок наочно демонструє очевидну користь від тісного співробітництва між офтальмологами та клінічними імунологами при веденні імуноскомпрометованих пацієнтів з рецидивними опортуністичними інфекціями очей. Спеціальні імунологічні та генетичні дослідження дають змогу не лише виявити стан імуносупресії, що спричиняє реактивацію ендогенного опортуністичного інфекційного агента зі стану латентності або персистенції, а і призначити адресну імунотерапію, яка за рахунок компенсації причинного імунодефіциту поліпшує результати застосування антимікробних препаратів та запобігає тяжким рецидивам реактивованої опортуністичної інфекції.

Раніше ми повідомляли про інші клінічні випадки успішного співробітництва між офтальмологами та клінічними імунологами при веденні пацієнтів із скомпрометованою імунною системою та пов'язаними з цим імунозалежними ураженнями очей, зокрема про рецидивний токсоплазмовий хоріоретиніт у молодої пацієнтки з первинним дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів та користь від застосування препарату рекомбінантного γ-інтерферону людини як засобу базисної імунотерапії фагоцитарного порушення [19]. Також описали випадок HHV-7-індукованого ANA-позитивного автоімунного увеїту в особи з первинним дефіцитом манозозв'язувального лектину та ефективність застосування препарату кріоконсервованої плазми крові людини для компенсації причинної імунної дисфункції [18]. В іншому випадку первинний дефіцит манозозв'язувального лектину був асоційований з невпинно рецидивним і резистентним до рекомендованих противірусних препаратів herpes zoster ophthalmicus. Лише призначення базисної імунотерапії дефіциту системи комплементу препаратом кріоконсервованої плазми крові людини дало змогу досягти стійкої ремісії опортуністичної вірусної інфекції [16].

Є багато повідомлень про тяжкі форми токсоплазмозу при первинних імунодефіцитах у людей, зокрема про реактивацію токсоплазми при загальному варіабельному імунодефіциті [25], синдромі Луї-Барр [10], Х-зчепленому гіпер-IgM-синдромі [15], Т-клітинному імунодефіциті, спричиненому порушенням трансмембранного потоку кальцію [13], гіпоморфній мутації гена CD40-ліганда [29], синдромі Гуда [24], синдромі 2 типу активованої PI3-кінази δ [12] та WHIM (warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis) [20]. Також відомі первинні імунодефіцити, що парадоксально знижують ризик реактивації токсоплазми або сповільнюють перебіг хвороби. L. Meyer та співавт. установили, що делеція delta32 гена хемокіну CCR5 зменшує темп прогресування токсоплазмозу у ВІЛ-інфікованих осіб [21], але протективні ефекти первинних імунодефіцитів при токсоплазмовій інвазії є скоріше винятком із правил, ніж характерним клінічним феноменом.

Цим клінічним повідомленням доповнюємо публікації щодо тяжких опортуністичних інфекцій очей у пацієнтів з первинними мінорними імунодефіцитами та ще раз доводимо очевидну користь від проведення раціонально спланованих імунологічних досліджень та адресної імунотерапії в таких випадках.

Конфлікту інтересів немає.

Збір, опрацювання матеріалу, написання статті проведено авторами спільно.

Література

1. Мальцев Д. В. Нові відкриття у механізмах інтерферон-залежного контролю над латентними альфа-герпесвірусами у сенсорних гангліях і досвід застосування індуктора інтерферону Оверину для відновлення такого контролю // Чоловіче здоров'я, гендерна та психосоматична медицина. — 2018. — № 2. — С. 19—32.
2. Мальцев Д. В. Результати вивчення мікробного спектру у дітей з розладами спектру аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу // Чоловіче здоров'я, гендерна та психосоматична медицина. — 2021. — № 2. — Р. 26—39.
3. Мальцев Д. В., Горбенко В. Ю. Клінічний випадок попереково-крижового мієліту HSV2-етіології у пацієнта з вибірковим дефіцитом природних кілерів // Укр. неврол. журн. — 2018. — № 2. — С.74—80.
4. Abe I., Shirato K., Hashizume Y. Folate-deficiency induced cell-specific changes in the distribution of lymphocytes and granulocytes in rats // Environ Health Prev. Med. — 2013. — Vol. 18 (1). — P. 78—84.
5. Bhatnagar N., Wechalekar A., McNamara C. Pancytopenia due to severe folate deficiency // Intern. Med. J. — 2012. — Vol. 42 (9). — P. 1063—1064.
6. Combe C. L., Curiel T. J., Moretto M. M., Khan I. A. NK cells help to induce CD8 (+)-T-cell immunity against Toxoplasma gondii in the absence of CD4 (+) T cells // Infect. Immun. — 2005. — Vol. 73 (8). — P. 4913—4921.
7. Courtemanche C., Elson-Schwab I., Mashiyama S. T. Folate deficiency inhibits the proliferation of primary human CD8+ T lymphocytes in vitro // J. Immunol. — 2004. — Vol. 173 (5). — P. 3186—3192.
8. de-la-Torre A., Gómez-Marín J. Disease of the Year 2019: Ocular Toxoplasmosis in HIV-infected Patients // Ocul. Immunol. Inflamm. — 2020. — Vol. 28 (7). — P. 1031—1039.
9. Fabiani S., Caroselli C., Menchini M. et al. Ocular toxoplasmosis, an overview focusing on clinical aspects // Acta Trop. — 2022. — Vol. 225. — 106180.
10. Gioia L. V., Bonsall D., Moffett K., Leys M. et al. Bilateral maculopathy in a patient with ataxia telangiectasia // J. AAPOS. — 2016. — Vol. 20 (1). — P. 85—88.
11. Kalogeropoulos D., Sakkas H., Mohammed B. et al. Ocular toxoplasmosis: a review of the current diagnostic and therapeutic approaches // Int. Ophthalmol. — 2022. — Vol. 42 (1). — P. 295—321.
12. Karanovic D., Michelow I. C., Hayward A. R. et al. Disseminated and congenital toxoplasmosis in a mother and child with activated PI3-Kinase delta syndrome type 2 (APDS2): Case report and a literature review of Toxoplasma infections in primary immunodeficiencies // Front. Immunol. — 2019. — Vol. 10. — P. 77.
13. Le Deist F., Hivroz C., Partiseti M. et al. A primary T-cell immunodeficiency associated with defective transmembrane calcium influx // Blood. — 1995. — Vol. 85 (4). — P. 1053—1062.
14. Li W. X., Cheng F., Zhang A. J. et al. Folate deficiency and gene polymorphisms of MTHFR, MTR and MTRR elevate the hyperhomocysteinemia risk // Clin. Lab. — 2017. — Vol. 63 (3). — P. 523—533.
15. Liu X., Zhou K., Yu D. et al. A delayed diagnosis of X-linked hyper IgM syndrome complicated with toxoplasmic encephalitis in a child: A case report and literature review // Medicine (Baltimore). — 2017. — Vol. 96 (49). — e8989.

16. Maltsev D. V. A case of persistent recurrent herpes zoster ophthalmicus in a patient with primary mannose binding lectin deficiency // J. Ophthalmol. — 2021. — Vol. 6 (503). — P. 64—68. (Ukraine).
17. Maltsev D. V. Features of folate cycle disorders in children with ASD // Bangladesh Journal of Medical Science. — 2020. — Vol. 19 (4). — P. 737—742.
18. Maltsev D. V., Hurzhii O. O. ANA-associated uveitis in the presence of reactivated HHV-7 infection in a patient with MBL deficiency // J. Ophthalmol. — 2020. — Vol. 6 (497). — P. 64—69 (Ukraine).
19. Maltsev D. V., Hurzhii O. O. Toxoplasma chorioretinitis in primary myeloperoxidase MPO deficiency: A case report // J. Ophthalmol. — 2019. — Vol. 4. — P. 75—81 (Ukraine).
20. McDermott D. H., Heusinkveld L. E., Zein W. M. et al. Case report: Ocular toxoplasmosis in a WHIM syndrome immunodeficiency patient // F1000Re. — 2019. — Vol. 8. — P. 2.
21. Meyer L., Magierowska M., Hubert J. B. et al. CCR5 delta32 deletion and reduced risk of toxoplasmosis in persons infected with human immunodeficiency virus type 1. The SEROCO-HEMOCO-SEROGEST Study Groups // J. Infect. Dis. — 1999. — Vol. 180 (3). — P. 920—924.
22. Okumura A., Ishikawa T., Maeno T. et al. Changes in natural killer T cells subsets during therapy in type C hepatitis and hepatocellular carcinoma // Hepatol. Res. — 2005. — Vol. 32 (4). — P. 213—217.
23. Partearroyo T., Úbeda N., Montero A. Vitamin B (12) and folic acid imbalance modifies NK cytotoxicity, lymphocytes B and lymphoprolipheration in aged rats // Nutrients. — 2013. — Vol. 5 (12). — P. 4836—4848.
24. Sasson S. C., Davies S., Chan R. et al. Cerebral toxoplasmosis in a patient with myasthenia gravis and thymoma with immunodeficiency/Good's syndrome: a case report // BMC Infect Dis. — 2016. — Vol. 16 (1). — P. 457.
25. Shachor J., Shneyour A., Radnay J. et al. Toxoplasmosis in a patient with common variable immunodeficiency // Am. J. Med. Sci. — 1984. — Vol. 287 (3). — P. 36—38.
26. Troen A. M., Mitchell B., Sorensen B. Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women // J. Nutr. — 2006. — Vol. 136 (1). — P. 189—194.
27. Van der Weyden M. B. et al. Folate-deficient human lymphoblasts: changes in deoxynucleotide metabolism and thymidylate cycle activities // Eur. J. Haematol. — 1991. — Vol. 47 (2). — P. 109—114.
28. Yamagiwa S., Matsuda Y., Ichida T. et al. Sustained response to interferon-alpha plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C is closely associated with increased dynamism of intrahepatic natural killer and natural killer T cells // Hepatol. Res. — 2008. — Vol. 38 (7). — P. 664—672.
29. Yong P. F., Post F. A., Gilmour K. C. et al. Cerebral toxoplasmosis in a middle-aged man as first presentation of primary immunodeficiency due to a hypomorphic mutation in the CD40 ligand gene // J. Clin. Pathol. — 2008. — Vol. 61 (11). — P. 1220—1222.
30. Zhang K., Lin G., Han Y., Li J. Serological diagnosis of toxoplasmosis and standardization // Clin. Chim. Acta. — 2016. — Vol. 461. — P. 83—89.
31. Zhang L., Yuan X. F., Li Q. et al. Correlation between serum homocysteine level, MTHFR gene polymorphism and patients with hematological diseases complicated with coronary heart disease // Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. — 2022. — Vol. 30 (1). — P. 305—309.

D. V. MALTSEV [1], O. O. HURZHII [2]
[1] Institute of Experimental and Clinical Medicine of O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv
[2] *Visium* Eye Center, Kyiv

Recurrent toxoplasma chorioretinitis in a patient with a selective deficiency of NKT cells and CD8+ cytotoxic T lymphocytes associated with a genetic deficiency of the folate cycle. Case report

This article describes a case study of recurrent Toxoplasma chorioretinitis in a young patient with cell immunodeficiency. Patient K., 37 years old, was admitted to ophthalmologist with complaints of decreased visual acuity and discomfort in the left eye. The history of the disease evidenced that he had suffered at least 2 episodes of acute posterior uveitis in the past without finding out the etiological factor. Ophthalmological examination revealed an old scar on the retina of the right eye and signs of acute vitreous and chorioretinitis around the old scar on the retina of the left eye. By applying the method of paired sera, it was possible to establish the etiological factor of ophthalmic lesions — Toxoplasma gondii. Assessment of immune status demonstrated selective deficiency of $CD8^+$ cytotoxic T lymphocytes and NKT cells. Obvious causes of secondary immunosuppression, including HIV, were ruled out. The Genetic Panel «Primary Immunodeficiencies» with sequencing of more than 400 genes of known primary human immunodeficiencies did not reveal pathology. However, persistent hyperhomocysteinemia was noted, and a genetic test for folate deficiency was performed. MTHFR A1298C in the heterozygous state and MTRR A66G in the homozygous state were detected, which was associated with the detected cell immunodeficiency, taking into account the results of studies on immune status in folic acid metabolism disorders and reports of severe opportunistic infections in humans with genetic deficiency of folate cycle.

Treatment included spiramycin at a dose of 3 million IU orally three times a day for 14 consecutive days (to inhibit Toxoplasma), recombinant human α2b interferon at a dose of 3 million IU i/m every other day at night №15 (to compensate for the deficiency of NKT cells and $CD8^+$ cytotoxic T lymphocytes), oxodihydroacridinylacetate sodium 2 mL i/m every other day at night №15, alternating with interferon (to compensate for the deficiency of NKT cells and $CD8^+$ cytotoxic T lymphocytes) and local peribulbar injections of betamethasone № 3 (to eliminate the inflammation in the left eye). Improvement in visual acuity was observed on day 8 of treatment, and recovery of left eye function was observed at the end of the month of therapy. Due to the additional three-month courses of recombinant human alpha2b-interferon to compensate cell immunodeficiency, which were carried out during the next 2 years of follow-up, it was possible to prevent further recurrence of toxoplasma invasion.

Keywords: vitritis, immunodeficiency, immunotherapy, immunoprophylaxis.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Мальцев Д. В., Гуржій О. О. Рецидивний токсоплазмовий хоріоретиніт у пацієнта з вибірковим дефіцитом NKT-клітин і CD8+-цитотоксичних Т-лімфоцитів, асоційованим з генетичним дефіцитом фолатного циклу. Випадок із практики // Український неврологічний журнал. — 2022. — № 1—2. — С. 54—59. http://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-54.

Maltsev DV, Hurzhii OO. Recurrent toxoplasma chorioretinitis in a patient with a selective deficiency of NKT cells and CD8+ cytotoxic T lymphocytes associated with a genetic deficiency of the folate cycle (in Urkainian). Ukrainian Neurological Journal. 2022;1—2:54-59. http://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-54.

ISSN 1998-4235 (Print) • ISSN 2522-1183 (Online)
Український неврологічний журнал.— 2022.— № 1—2.— С. 60—62.
DOI: https://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-60
УДК 616.831-02:616.37-002.2-036.65


N. E. ELIMAM, L. V. PANTELEIENKO

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Wernicke encephalopathy after chronic pancreatitis exacerbation. Case report

Wernicke encephalopathy (WE), is an emergency acute neuropsychiatric condition, which develops secondary to thiamine deficiency. According to data of multiple investigations, this disorder is greatly underdiagnosed. WE classically connected to chronic alcohol abuse, but also diagnosed in non-alcoholic patients with different risk factors including severe vomiting, chronic malnutrition, systemic infections, malignancies, chemotherapy, HIV/AIDS, gastrointestinal surgeries or disease, and renal problems.

We present a case of a 33-year-old woman with history of chronic pancreatitis exacerbation with prolonged vomiting, present to the neurological department with neurological symptoms consistent with WE. WE was suspected according to triad of symptoms, such as altered mental state, oculomotor disturbances and ataxia. Brain magnetic resonance imaging (MRI) and thiamine blood level aid us to confirm WE diagnosis. The patient was given thiamine, at the dosage of 200 mg 3 times per day intravenously for seven days, followed by oral thiamine. Gaze paresis disappeared at day 10, truncal ataxia noticeably improved after two weeks. The patient was left with some signs of anterograde amnesia, gaze-provoked nystagmus at the two month follow-up.

Physicians should be familiar with clinical presentation of WE in non-alcoholic patients with appropriate history and risk factors, like prolonged emesis, unbalanced diet, malignancies, etc. Presence of classic triad of clinical symptoms and pathological findings on brain MRI are the most important diagnostic tool, while the blood thiamine level may be within the normal range. Early diagnosis and therapy onset are crucial for patients to prevent further irreversible complications or death.

Keywords: Wernicke encephalopathy, thiamine deficiency, pancreatitis.

Wernicke encephalopathy (WE) is an acute, life-threatening reversible neuropsychiatric condition, which develops secondary to thiamine deficiency. Thiamine is a water-soluble vitamin, which acts as a coenzyme in glucose metabolism and neuronal activity, not being endogenously synthesized. Thiamine-dependent enzymes are involved in energy metabolism and biosynthesis of nucleic acids, and brain, highly dependent on ATP, is so vulnerable to thiamine deficiency [2]. The pathophysiology of thiamine-related disease is due to impaired glucose breakdown which lead to lactic acid production and affection of highly aerobic tissue, including the brain [3].

Стаття надійшла до редакції 9 червня 2022 р.

Chronic alcoholism is the most common cause for WE, other risk factors include severe vomiting, chronic malnutrition, systemic infections, malignancies, chemotherapy, HIV/AIDS, gastrointestinal surgeries or disease, and renal problems [7]. We present a case of non-alcoholic patients with WE manifestations.

Case presentation

A 33-year-old white woman presented with a one week history of severely unsteady gait, inability to walk unassisted, and confusion for 2 days.

She had a one month previous history of loss of appetite, vomiting, upper abdominal pain, 6 kg weight loss, and generalized weakness because of

Пантелеєнко Лариса Василівна,
к. мед. н., доцент кафедри неврології
http://orcid.org/0000-0002-7342-2488. E-mail: panteleenko@hotmail.com

pancreatitis due to which she was undergoing inpatient treatment and was discharged 2 weeks ago.

Her other past medical history was unremarkable; she works as accountant, and had no significant family history. She denied use of alcohol, tobacco, or recreational drugs, and she was not taking any medications or vitamin supplements on admission. The patient has no known history of drug allergies or sexually transmitted diseases.

On physical examination, she was afebrile and there were no palpable lymph nodes, her blood pressure was 110/70 mm Hg and pulse rate 74/min. Neurological examination revealed slight confusion, disorientation to time and place, and short term memory loss, she showed horizontal nystagmus and bilateral ocular movement restriction to the lateral side, slight limb ataxia was found, but truncal ataxia was extremely profound, the patient couldn't stay and even sit without help. She had no focal weakness, numbness, reflex pathology or pelvic organ disturbances.

Complete blood count, serum glucose, renal and liver function tests were within normal limits. Thyroid study was normal. HIV serology was negative. The chest X-ray was normal.

Presence of altered mental state (AMS) and memory impairment, truncal ataxia, and oculomotor dysfunction was consistent with the triad of WE.

We performed a brain MRI which showed symmetrical high intensity in bilateral paramedian thalamic nuclei (Fig. 1), and periaqueductal areas (Fig. 2) on non-enhancing T2 and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequence images, suggestive of WE.

Her thiamine blood level was 70 nmol/L (normal range: 82—239 nmol/L).

Thiamine, at the dosage of 200 mg 3 times a day, was supplied intravenously for seven days, followed by oral thiamine.

Lateral gaze paresis disappeared at day 10, truncal ataxia noticeably improved after two weeks. The patient was left with some signs of anterograde amnesia, gaze-provoked nystagmus at the two month follow-up.

Discussion

WE has an acute onset characterized by AMS, ophthalmoplegia/nystagmus and ataxia. The main etiology is thiamine deficiency; thiamine pyrophosphate (TPP) plays an important role as co-factor for several dehydrogenase enzyme reactions some of which are involved in energy metabolism, as the brain use ATP in abundance, brain is easily damaged in thiamine deficiency [3].

Our patient had been treated for exacerbation of chronic pancreatitis nearly a month before admission to the neurology department, during which she had multiple vomiting episode; she was stabilized with fluids and electrolytes, as well as glucose, but not with vitamins. After obtaining the medical history and performing necessary investigations, imaging was done. MRI is one of the most important diagnostic tool for early diagnosis and prognosis, the sensitivity and specificity of MRI has been reported at 53 % and 93 % with a positive predictive value of 89 %; in other words, MRI is better at confirming the diagnosis of WE than ruling it out [4]. Determining blood thiamine concentrations also helps in WE diagnosis confirmation.

Diagnosis was done according to European Federation of Neurological Societies (EFNS) guidelines [5].

Differential diagnosis of exclusion: brain encephalitis, including viral (we considered lumbar puncture, but after MRI high suspicion was for WE); toxic and other metabolic encephalopathy (no history, regular blood biochemistry and toxic screen were normal); brain stem stroke (not consistent with MRI findings); Miller-Fisher syndrome, excluded after MRI findings; hereditary cerebellar ataxias (in patients' case ataxia is mostly truncal, with subacute, not chronic development and MRI didn't show any cerebellar dysplasia).

WE after prolonged vomiting is reported in many cases including hyperemesis gravidarum [1], acute pancreatitis [6] and other vomiting related disorders.

Conclusions

This case present one of the potentially different medical background for WE. Physicians should be

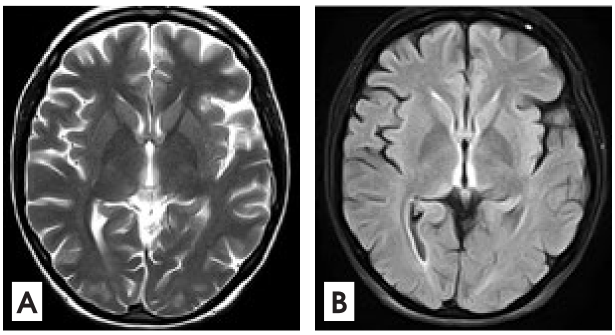

Fig. 1. Symmetrical high intensity in bilateral paramedian thalamic nuclei on non-enhancing T2 (A) and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) (B) sequence images

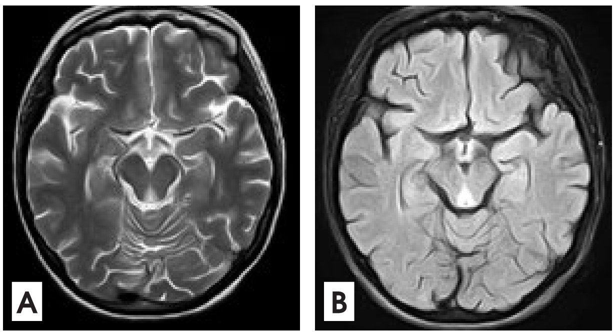

Fig. 2. Symmetrical high intensity in periaqueductal areas on non-enhancing T2 (A), and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) (B) sequence images

able to notice the symptoms of WE in a non-alcoholic patient with appropriate history and risk factors, like prolonged emesis, unbalanced diet, malignancies, ets. Brain MRI and thiamine blood level help in confirming the diagnosis. Treatment delay may lead to irreversible brain damage or death.

Conflicts of interest: none.

Authorship contributions: conception and design, critical revision of the article, acquisition of data — L. P.; analysis and interpretation of data, drafting the article — N. E.

References

1. Berdai M., Labib S., Harandou M. Wernicke's encephalopathy complicating hyperemesis during pregnancy. Publishing Open Access research journals & papers // Hindawi. — 2016. — Article ID 8783932. https://doi.org/10.1155/2016/8783932.
2. Dhir S., Tarasenko M., Napoli E., Giulivi C. Frontiers. Neurological, psychiatric, and biochemical aspects of thiamine deficiency in children and adults // Psychiatry Frontiers. — 2019. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00207.
3. Le T., Bhushan V., Sochat M. First Aid for the USMLE Step 1 2021 // First Aid. — 2021. — P. 66. Available from: https://mhebooklibrary.com/doi/book/10.1036/9781260467536.
4. Salen P. Wernicke Encephalopathy Guidelines: Guidelines Summary [Internet]. Diseases & Conditions — Medscape Reference // Medscape. — 2021. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/794583-guidelines.
5. Salen P. Wernicke Encephalopathy Workup: Approach Considerations, Biomarkers, Serum Electrolyte Levels. Diseases & Conditions — Medscape Reference // Medscape. — 2021. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/794583-workup#c9.
6. Sun G., Yang Y., Liu Q., Cheng L., Huang X. Pancreatic encephalopathy and Wernicke encephalopathy in association with acute pancreatitis: A clinical study // World J. Gastroenterol. — 2006. — 12 (26). — P. 4224—4227. doi: 10.3748/wjg.v12.i26.4224.
7. Yin H., Xu Q., Cao Y. et al. Nonalcoholic Wernicke's encephalopathy: a retrospective study of 17 cases // J. Int. Med. Res. — 2019. — 47 (10). — P. 4886—4894. doi: 10.1177/0300060519870951.

Н. Е. ЕЛІМАМ, Л. В. ПАНТЕЛЕЄНКО

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Енцефалопатія Верніке після загострення хронічного панкреатиту. Клінічний випадок

Енцефалопатія Верніке (ЕВ) — невідкладний гострий нейропсихіатричний стан, що виникає на тлі дефіциту тіаміну. За даними численних досліджень, цей розлад є недостатньо діагностованим. Зазвичай вона розвивається на тлі хронічного зловживання алкоголем, але також може виникнути у пацієнтів без алкогольного анамнезу, але з різноманітними чинниками ризику (тривале багаторазове блювання, хронічне недоїдання, системні інфекції, пухлини, хіміотерапія, вірус імунодефіциту людини/синдром набутого імунодефіциту, шлунково-кишкові захворювання та операції на шлунково-кишковому тракті, захворювання нирок).

Описано клінічний випадок 33-річної пацієнтки із загостренням хронічного панкреатиту з тривалим блюванням в анамнезі, яка була госпіталізована у неврологічне відділення з клінічними ознаками ЕВ. Останню запідозрили на підставі наявності тріади симптомів — когнітивні та окорухові порушення, атаксія. Магнітно-резонансна томографія і визначення рівня тіаміну в крові підтвердили діагноз. Пацієнтці призначили тіамін у дозі 200 мг тричі на добу внутрішньовенно протягом семи днів з подальшим пероральним прийомом. У результаті проведеного лікування окорухові порушення зникли на 10-й день, атаксія значно поліпшилася протягом 2 тиж. Під час контрольного огляду через 2 міс у хворої спостерігали незначні ознаки антероградної амнезії та горизонтальний ністагм при погляді в обидва боки.

Лікарі мають бути обізнаними з клінічними симптомами ЕВ у хворих, які не зловживають алкоголем, з відповідним анамнезом та чинниками ризику, такими як тривале блювання, незбалансована дієта, пухлини тощо. Наявність клінічної тріади симптомів та патологічні зміни на МРТ головного мозку є найбільш важливими діагностичними інструментами, тоді як рівень тіаміну в крові може бути в межах норми. Ранні діагностика і початок лікування ЕВ є надзвичайно важливими для запобігання незворотним ускладненням та смерті.

Ключові слова: енцефалопатія Верніке, дефіцит тіаміну, панкреатит.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Elimam N. E., Panteleienko L. V. Wernicke encephalopathy after chronic pancreatitis exacerbation. Case report // Український неврологічний журнал. — 2022. — № 1—2. — С. 60—62. http://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-60.
- Elimam NE, Panteleienko LV. Wernicke encephalopathy after chronic pancreatitis exacerbation. Case report. Ukrainian Neurological Journal. 2022;1—2:60-62. http://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-60.

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) **двома мовами:** українською 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 **двома 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 заголовок і порядковий номер.

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

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

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

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці 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.slovnyk.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

Ліцензійні умови використання наукової статті в «Українському неврологічному журналі»

Ліцензіар ____

____

____

____

____

____

(ПІБ автора, співавторів)

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

____

____

____

(назва статті)

згідно з нормами чинного законодавства України.

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

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

Ліцензіар

____

____

____

(М.П. наукової установи, що засвідчує підпис Ліцензіара)

Зразки дублювання джерел англійською мовою для сайту

Стаття

Ткачишин О. В. Ультразвукові параметри серця у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену геморагічним інсультом, після раннього відновного періоду // Український неврологічний журнал. — 2018. — № 2. — С. 43—50. doi: http://doi.org/10.3978/UNZ2018243	Tkachyshyn OV. Ultrasonic parameters of the heart in patients with essential hypertension, complicated with hemorrhagic stroke, after an early recovery period. Ukrainian neurological journal (in Ukrainian). 2018;2:43-50. doi: http://doi.org/10.3978/UNZ2018243
Боброва В. И., Никифоров С. Н., Шевченко Л. А. Терморегуляция организма человека: норма и патология // Український неврологічний журнал. — 2018. — № 3—4. — С. 17—25. doi: http://doi.org/10.3978/UNJ2018-3-17	Bobrova VI, Nikiforov SM, Shevchenko LA. [Thermoregulation of the human body: norm and pathology] (in Russian). Ukrainskyi nevrolohichnyi zhurnal [Ukrainian neurological journal]. 2018;3-4:17-25. doi: http://doi.org/10.3978/UNJ2018-3-17

Книжка

Мішалов В. Г., Теслюк І. І., Копчак В. М. Діагностика та хірургічне лікування гнійних ускладнень калькульозного холециститу. — К.: Віт-А-Пол, 2003. — 92 с.	Mishalov VG, Teslyuk II, Kopchak VM. Diagnostika ta khirurgichne likuvannya gniinikh uskladnen’ kal’kul’oznogo kholetsistitu [Diagnostics and surgical treatment of festering complications of calculous cholecystitis] (in Ukrainian). Kyiv: Vit-A-Pol; 2003:92.