



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

Фолат-центрична концепція
патогенезу нейропсихіатричних
синдромів у дітей

Епігенетична дієта
для пацієнтів з мігренню

Лікування міокімії
верхнього косого м'яза ока



www.ukrneuroj.com.ua

www.vitapol.com.ua

№ 3—4 // 2022

ВІТ-А-ПОЛ
ВИДАВНИЧА ГРУПА

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

Український неврологічний журнал

№ 3—4 (64—65)
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

Український неврологічний журнал

Головний редактор

В. С. МЕЛЬНИК

Голова редакційної ради

Л. І. СОКОЛОВА

Редакційна рада

В. П. Лисенюк (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

Т. М. Черенько (Київ)

Т. С. Міщенко (Харків)

В. І. Цимбалюк (Київ)

Редакційна колегія

Н. Ю. Бачинська (Київ)

М. І. Лісяний (Київ)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

О. М. Дзюба (Київ)

С. П. Московко (Вінниця)

V. Caso (Італія)

І. М. Карабань (Київ)

Т. І. Негрич (Львів)

V. Lisnic (Молдова)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

Г. Г. Скибо (Київ)

E. Trinka (Австрія)

В. В. Кузнєцов (Київ)

О. В. Ткаченко (Київ)

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 13471-2355ПР від 09.11.2007 р.

Засновники

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця

Приватне підприємство «ІНПОЛ ЛТМ»

Рекомендовано Вченою радою НМУ
імені О. О. Богомольця, Київ

Протокол № ЗВР від 27.10.2022 р.

Видавець

Товариство з обмеженою

відповідальністю «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. 8,14

Замовлення № 0322N

Наклад — 500 прим.

Формат 60 × 84/8

Папір офсетний, безкислотний

Друк офсетний



Підписано до друку 17.11.2022 р.

Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори.

Передрук опублікованих статей можливий на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0

Знаком позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідальність несуть рекламодавці.

ОГЛЯДИ

- 5 Фолат-центрична концепція патогенезу та персоніфікований мультидисциплінарний підхід GBINC до клінічного ведення дітей з нейропсихічними синдромами. Огляд**

Д. В. МАЛЬЦЕВ

The folate-centric concept of pathogenesis and GBINC personalized multidisciplinary approach to the clinical management of children with neuropsychiatric syndromes. Review

D. V. MALTSEV

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 25 Міастенія гравіс, ускладнена розвитком COVID-19: аналіз клінічних випадків [англійською]**

М. С. МАРЧУК, М. С. ЗІНЧЕНКО, Л. І. СОКОЛОВА

Myasthenia gravis complicated by the development of COVID-19: an analysis of case series [in English]

M. S. MARCHUK, M. S. ZINCHENKO, L. I. SOKOLOVA

- 34 Вплив епігенетичної дієти на пацієнтів з мігренню**

О. О. КОПЧАК, О. Є. ГРИЦЕНКО

The effect of an epigenetic diet on migraine patients

O. O. KOPCHAK, O. Y. HRYTSENKO

- 39 Крос-культуральна адаптація та валідизація україномовної версії Standardized Evaluation of Pain (StEP) — інструменту оцінки нейропатичного болю в нижній частині спини у хворих на анкілозивний спондиліт**

І. О. КЕДИК, Є. І. ШАЛКОВСЬКИЙ,
І. І. ШАПОВАЛ, М. А. СТАНІСЛАВЧУК

Cross-cultural adaptation and validation of the Ukrainian version of the Standardized Evaluation of Pain (StEP) — a tool for assessing neuropathic pain in the lower back in patients with ankylosing spondylitis

I. O. KEDYK, Y. I. SHALKOVSKIY, I. I. SHAPOVAL, M. A. STANISLAVCHUK

**49 Клініко-нейровізуалізаційні порівняння
гострого порушення мозкового кровообігу на тлі COVID-19**

Г. Г. СИМОНЕНКО

*Clinical and neuroimaging comparisons
of acute cerebrovascular accident against the background of COVID-19*
H. H. SYMONENKO

56 Патологічна звивистість внутрішніх сонних артерій у дитячому віці

П. І. НИКУЛЬНИКОВ, В. В. ПІЧКА,
О. В. КАШИРОВА, І. Г. МАКСИМОВ

Pathological tortuosity of the internal carotid arteries in childhood
P. I. NIKULNIKOV, V. V. PICHKA,
O. V. KASHYROVA, I. G. MAKSIMOV

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

**61 Хірургічна реіннервація переднього зубчастого м'яза
при тривалій ідіопатичній нейропатії довгого грудного нерва:
випадок із клінічної практики**

О. О. ГАЦЬКИЙ, І. Б. ТРЕТЯК, В. І. ЦИМБАЛЮК,
Я. В. ЦИМБАЛЮК, А. І. ТРЕТЬЯКОВА, ЦЗЯН ХАО

*Surgical reinnervation of the dentate anterior muscle in long-term
idiopathic neuropathy of the long thoracic nerve: a case report*
O. O. GATSKIY, I. B. TRETyak, V. I. TSYMBALIUK,
Y. V. TSYMBALIUK, A. I. TRETIAKOVA, JIANG HAO

**67 Лікування міокімії верхнього косого
м'яза ока за допомогою прегабаліну. Клінічний випадок**

Ю. В. КУРУС, С. Я. КИРИЛЮК, Т. І. НЕГРИЧ

*Treatment of superior oblique myokymia with pregabalin.
Review of a clinical case*
Y. V. KURUS, S. Y. KYRYLIUK, T. I. NEHRYCH

ДО УВАГИ АВТОРІВ

70 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»



Д. В. МАЛЬЦЕВ

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

Фолат-центрична концепція патогенезу та персоніфікований мультидисциплінарний підхід GBINC до клінічного ведення дітей з нейропсихічними синдромами. Огляд

Вирішення проблеми дитячих нейропсихічних хвороб є пріоритетним завданням сучасної медицини. Останні наукові досягнення в царині генетики, молекулярної біології та імунології, які демонструють біохімічні та імунозалежні шляхи формування нейропсихічних розладів людини, проливають світло на механізми ураження головного мозку дітей з розлади аутистичного спектра (РАС), що дає підставу для оптимізму щодо подолання цієї тяжкої психіатричної патології в майбутньому завдяки впровадженню генетичних, біохімічних та імунодіагностичних підходів, а також метаболічних та імунотерапевтичних втручань з нейропротекторними ефектами. Нині утвердилася фолат-центрична концепція полігенного успадкування схильності до розвитку нейропсихічних синдромів у дітей з мультисистемним ураженням організму. Обговорюють біохімічні та імунозалежні (інфекційні, автоімунні, імунозапальні та алергійні) шляхи формування мікробіндуваної автоімунної запальної енцефалопатії з нейропсихічними клінічними виявами в контексті фолат-центричної концепції. З урахуванням нових даних запропоновано два персоніфікованих мультидисциплінарних підходи до ведення дітей з РАС та іншими нейропсихічними синдромами. Перший підхід J. J. Bradstreet зі співавт. (2010) ґрунтується на емпіричному аналізі великої групи лабораторних біомаркерів, релевантність яких продемонстрована в клінічних дослідженнях, і таргетній корекції порушень, визначених за біомаркерами (biomarker-guided interventions). У 2022 р. R. Frye розробив прогресивніший мультидисциплінарний персоніфікований підхід під назвою BaS-BiSTOR (collect Baseline data, search for Symptoms, measure Biomarkers, Select Treatment, Observe for Response), який систематизує і стратифікує діагностичні та лікувальні інтервенції, що ґрунтуються на оцінці біомаркерів. З метою вдосконалення існуючих рекомендацій щодо конкретних субтипів нейропсихічних синдромів у дітей запропоновано вдосконалений персоніфікований мультидисциплінарний підхід до клінічного ведення пацієнтів з РАС і нейропсихічними виявами, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу, під назвою GBINS (Genetic-Biochemical-Immunological-Neurological-Symptomatic evaluation). Є підстави вважати, що успішна апробація в клінічній практиці персоніфікованих мультидисциплінарних стратегій діагностики і лікування, що ґрунтуються на доказах, дасть змогу здійснити в найближчому майбутньому прорив у клінічному веденні дітей з тяжкими порушеннями психіки, що не лише забезпечить можливість одужання від прогностично несприятливого і нині некурабельного нейропсихічного розладу, а й сприятиме зупинці епідемії нейропсихічних синдромів у сучасній дитячій популяції.

Ключові слова: розлади аутистичного спектра, синдром дефіциту уваги та гіперактивності, обсессивно-компульсивний синдром, імунодіагностика, біохімічна корекція, імуноterapia.

Вирішення проблеми дитячих нейропсихічних хвороб є пріоритетним завданням сучасної медицини. Найбільшу увагу з-поміж різноманітної патології психічної сфери приділяють вивченню

етіології та патогенезу розладів аутистичного спектра (РАС) у дітей. РАС — це група гетерогенних нейропсихічних порушень, які є варіабельними за фенотипом і клінічно характеризуються дефіцитом соціальних взаємодій, порушенням комунікації та звуженням кола інтересів. За даними

Стаття надійшла до редакції 20 вересня 2022 р.

систематичного огляду Н.К. Hughes та співавт. (2018), у США за період з 1972 до 2014 р. частота зареєстрованих випадків PAC зростає з 1 випадку на 10 тис. осіб (0,01 %) до 1 випадку на 57 дітей (2,0 %), тобто у 200 разів, що не можна пояснити лише підвищенням якості виявлення цієї патології [57]. За останніми даними Center for Disease Control and Prevention (США, 2020), частота PAC у сучасній дитячій популяції становить 1 випадок на 44 дитини, що вказує на збереження загрозливої тенденції до поступового зростання поширеності цієї нейропсихічної патології серед дітей [76].

Вважають, що PAC не лише зумовлює соціальну дезадаптацію дитини через порушення комунікацій, а і супроводжується різноманітною коморбідною патологією (обсесивно-компульсивний синдром, синдром дефіциту уваги та гіперактивності, когнітивні порушення та інші форми психіатричних синдромів), що збільшує тяжкість клінічного стану пацієнта та погіршує якість життя як дитини, так і всіх членів її родини. Результати недавнього систематичного огляду та метааналізу F. Catalá-López та співавт. (27 контрольованих клінічних досліджень із загальною участю 642 260 дітей) свідчать про зростання щонайменше в 3,8 рази смертності від природних причин і в 2,5 рази — смертності від неприродних причин у дітей з PAC порівняно зі здоровими однолітками [27]. Згідно з даними систематичного огляду та метааналізу L. O'Halloran та співавт. (47 контрольованих досліджень), близько 25,2% дітей з PAC мають суїцидальні ідеї, спроби самогубства зареєстровано у 8,3%, завершені суїцидальні акти — у 0,2% [97]. Z. Zheng та співавт. провели систематичний огляд та метааналіз епідеміологічних досліджень за участю 1950113 учасників і виявили зростання в 3,55 рази кількості випадків шизофренії у дітей, які страждають на PAC, порівняно з особами аналогічного віку у загальній популяції, причому за даними деяких із проаналізованих досліджень, близько 50% дітей з початковим діагнозом PAC згодом формують вищу шизофренію [141].

Однак FDA досі не зареєструвала жодного препарату, який би модифікував перебіг хвороби і/або забезпечував видужання пацієнта. Як слушно зазначає R. Frye, спеціалізовані освітні програми та поведінкова терапія, які традиційно застосовують для дітей з PAC для принаймні часткової їхньої адаптації до соціальних умов, не пройшли відповідних за кількістю, обсягом і дизайном клінічних досліджень згідно з вимогами доказової медицини, тому їхня ефективність досі належним чином не підтверджена [40]. Економічний тягар, зумовлений PAC у зв'язку з інтенсивним і тривалим проведенням освітніх, соціальних та реабілітаційних програм хворим дітям, у США перевищує 7 трлн доларів на рік, однак отримані результати в багатьох випадках залишаються незадовільними [23].

Останні досягнення в царині генетики, молекулярної біології та імунології, які демонструють

біохімічні та імунозалежні шляхи формування нейропсихічних розладів людини, проливають світло на механізми ураження головного мозку дітей з PAC, що дає підставу для оптимізму щодо подолання цієї тяжкої психіатричної патології в майбутньому завдяки впровадженню генетичних, біохімічних та імунодіагностичних підходів, а також метаболічних та імунотерапевтичних втручань з нейропротекторними ефектами.

Генетичні чинники

Накопичені наукові докази дають підставу вважати генетичні чинники ключовими у розвитку PAC та інших нейропсихічних розладів у дітей, однак пенетрантність патологічних генів варіює залежно від впливу чинників довкілля, як це показують зокрема результати систематичного огляду і метааналізу досліджень (клінічні дані 6413 пар монозиготних і дизиготних близнюків) [125]. Лише у 4% дітей з PAC відзначено класичні генетичні хвороби, які виділено як окремі нозологічні одиниці, при яких лише одним генетичним порушенням можна повністю пояснити клінічний фенотип хвороби (синдром ламкої X-хромосоми, комплекс туберозного склерозу, синдром Ретта тощо) [53]. У більшості досліджених випадків PAC встановлено полігенний характер успадкування з одночасним залученням багатьох генів, що кодують різні білки і контролюють різні фізіологічні процеси в організмі людини. У дослідженні генетичних асоціацій I. Mroumari та E. Zintzaras, в якому вивчали 57 генів-кандидатів і 128 пов'язаних поліморфізмів за даними 159 статей з електронної наукометричної бази даних PubMed, виявлено статистично значущий зв'язок фенотипу PAC з патологією генів adenosine deaminase (ADA), bone marrow stromal cell antigen-1 (CD157/BST1), dopamine receptor D1 (DRD1), engrailed homolog 2 (EN2), met proto-oncogene (MET), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), solute carrier family 6 member 4 (SLC6A4), synaptosomal-associated protein, 25kDa (SNAP-25) та vitamin D receptor (VDR). В аель-контрастній моделі випадків порівняно зі здоровими контролерами виявлена вірогідна асоціація фенотипу PAC і заміни нуклеотидів у генах adrenoreceptor alpha 1B (ADRA1B), acetyl serotonin O methyltransferase (ASMT), complement component 4B (C4B), dopamine receptor D3 (DRD3), met proto-oncogene (MET), neuroligin 4, X-linked (NLGN4), neurexin 1 (NRXN1), oxytocin receptor (OXTR), serine/threonine-protein kinase PFTFAIRE-1 (PFTK1), Reelin (RELN) and Ras-like without CAAX 2 (RIT2) [92]. З огляду на ці дані, генетичну патологію, пов'язану з PAC, можна розподілити на 3 основні групи (метаболічних, імунологічних та неврологічних порушень, до яких належать розлади обміну речовин, функціонування імунної системи, нейрогенезу, синаптичної пластичності та обміну нейротрансмітерів у ЦНС).

Важливе значення має з'ясування ролі та місця кожного з багатьох пов'язаних з PAC генетичних

порушень, які містяться у геномі дитини, у розвитку нейропсихічних розладів. Результати щонайменше 5 систематичних оглядів і метааналізів РКД, опубліковані в період з 2013 до 2021 р., що охоплюють дані від 8 до 25 випробувань, указують на асоціацію MTHFR C677T і фенотипу PAC у дітей [70, 87, 105, 107, 113]. Дані двох метааналізів РКД підтверджують зв'язок виявів PAC з MTHFR A1298C [70, 113], а одного метааналізу РКД — з MTRR A66G [87]. Результати контрольованого клінічного дослідження R. Haghiri та співавт. (2016) за участю 103 дітей з PAC і 130 здорових дітей аналогічного віку (контрольна група) свідчать про тісну асоціацію між MTR A2756G і PAC у дітей, продемонструвавши збільшення ризику розвитку PAC у 1,6 разу у носіїв MTR A2756G [50]. Крім того, результати щонайменше 4 систематичних оглядів та метааналізів РКД вказують на асоціацію феномену гіпергомоцистеїнемії — специфічного розладу однокарбонного метаболізму при MTHFR C677T і подібних генетичних порушеннях з фенотипом PAC у дітей [30, 39, 49, 87].

Наведені дані дають змогу запропонувати фолат-центричну концепцію розвитку PAC та інших пов'язаних нейропсихічних синдромів у дітей з полігенним успадкуванням хвороби [128]. Можна погодитися з позицією S. Moll та E. A. Varga розглядати заміни нуклеотидів у генах фолатного циклу не як поліморфізми, а як патогенні мутації, з огляду на тяжкі клінічні наслідки, які можуть бути асоційовані з їхньою наявністю в геномі пацієнта [89].

Цикл фолієвої кислоти функціонує у тісному зв'язку з іншими біохімічними циклами і шляхами, генетичне ураження яких може призвести до подібних клінічних наслідків. S. J. James та співавт. у контрольованому клінічному дослідженні за участю 360 дітей з PAC і 250 здорових осіб контрольної групи вивчили мутації/поліморфізми у фолатному циклі та функціонально пов'язаних метаболічних шляхах і виявили асоціацію між PAC та мутаціями в генах reduced folate carrier (RFC 80G > A), transcobalamin II (TCN2 776G > C), catechol-O-methyltransferase (COMT 472G > A), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR 677C > T and 1298A > C) і glutathione-S-transferase (GST M1) [59].

Генетичний дефіцит фолатного циклу (ГДФЦ), як вважають, призводить до розвитку PAC принаймні трьома шляхами: біохімічним за рахунок індукції гіпергомоцистеїнемії та інших пов'язаних виявів оксидативного стресу, генорегуляторним завдяки впливу на експресію багатьох патогенних і нормальних генів через порушення універсального механізму генної цензури шляхом метилювання ДНК та епігенетичним завдяки метилюванню білків і ліпідів, що впливає на їхню функціональну активність. Установлено, що приєднання метильних груп до патологічного гена зменшує його експресію, і навпаки, деметилювання здорових генів сприяє ефективній реалізації нормальних

метаболічних процесів в організмі людини. Розрізняють випадки функціональних станів гіпометилювання при переважному ураженні MTHFR, коли спостерігається множинна активація експресії небажаних генів, які мають бути в нормі репресовані, та гіперметилювання при переважному ураженні MTRR і MTR, коли помилково вимкнено низку нормальних функціонально важливих генів, без участі яких неможлива належна реалізація ключових біохімічних процесів в організмі людини [89].

Можна говорити про біохімічно-генорегуляторний дуалізм впливу ГДФЦ на організм людини, причому генорегуляторні порушення можуть виявитися сильнішими за прямі ГДФЦ-індуковані біохімічні впливи у багатьох дітей з PAC. Так, F. Noriguchi та співавт. при вивченні глобальної генної експресії в крові у дітей з PAC, яке передбачало аналіз 11617 генів, ідентифікували 117 аномально гіперактивованих та 83 патологічно пригнічених генів природженого і адаптивного імунітету, що створювало аберантний патерн функціонування імунної системи з формуванням пов'язаних між собою патологічних станів зниженої імунорезистентності та імунної дизрегуляції, що відіграють важливу роль у патогенезі PAC [55].

ГДФЦ-індуковані біохімічні порушення, ймовірно, створюють ініціальний патологічний стимул, який у подальшому багаторазово трансформується під впливом інших генів, експресія яких патологічно змінена через порушення їхнього метилювання, а також унаслідок множинних епігенетичних розладів. Ці модульовальні впливи з боку інших генів можна за локалізацією сигналу від гена в ймовірному ланцюгу патологічних подій при розвитку хвороби розподілити на три групи: проксимальні, медіальні та дистальні. Додаткові мутації у суміжних із фолатним циклом біохімічних шляхах (цикл метіоніну, шлях тіолової транссульфоруації, пуриновий обмін, біоптерин-неоптериновий шлях, мітохондріальна дисфункція тощо) [13, 16, 41] створюють проксимальні, або біохімічні, модульовальні впливи, послаблюючи чи посилюючи ініціальні ГДФЦ-індуковані метаболічні порушення одразу після їхньої появи [43]. Комплекс біохімічних розладів, сформованих на цьому етапі патогенезу, формує так званий біохімічний шлях ураження ЦНС. Релевантність виділення окремого біохімічного шляху пошкодження головного мозку у дітей з PAC підтверджується клінічною ефективністю низки специфічних лікувальних втручань, спрямованих на компенсацію специфічних біохімічних розладів [109, 110]. Крім нейротоксичного, ГДФЦ-індуковані біохімічні порушення чинять імунотоксичний вплив, призводячи до розвитку імунодефіциту та пов'язаної з цим імунної дизрегуляції, однак на кінцевий стан імунної системи впливають мутації в генах, що кодують окремі імунні чинники (так звані гени імунорезистентності, наприклад, гени ADA, CD157/BST1, C4B) та

мутації в імунорегуляторних генах, що спричиняють розвиток певної форми імунозалежної патології в умовах імунodefіциту [59]. Ці генетично-опосередковані впливи можна вважати медіальною, або імуногенною, модуляцією. Вони мають важливе значення у формуванні імунозалежних шляхів ураження ЦНС у дітей з PAC та іншими нейропсихічними синдромами. Таких шляхів відомо чотири: інфекційний, автоімунний, алергійний і запальний. Якщо для активації інфекційних чинників достатньо лише мутацій у генах імунорезистентності, то імунозалежні ускладнення (автоімунні, алергійні та запальні механізми ураження ЦНС) потребують колаборації щонайменше 2 різних мутацій для свого розвитку — одну в гені імунорезистентності, що, наприклад, спричиняє активацію певного мікроорганізму-тригера, і другу — в гені імунорегуляції, що реалізує тригерний ефект мікроорганізму щодо розвитку певного, наприклад, автоімунного, імунозалежного ускладнення з нейротропним впливом. Прикладом можуть бути делеції в генах константних ділянок імунoglobulinів, що спричиняють формування дефіциту різних класів імунoglobulinів, субкласів IgG та специфічних антитіл [54, 61, 111], що, крім інших наслідків, призводить до розвитку хронічної інфекції, спричиненої бетагемолітичним стрептококом групи А [12]. Якщо ці генетичні порушення поєднуються з -308 G/A поліморфізмом у гені фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α), що регулює інтенсивність імунного запалення, то створюються умови для індукованого ревматогенним стрептококом зриву імунної толерантності до автоантигенів підкіркових гангліїв півкулі великого мозку і формування автоімунного

субкортикального енцефаліту, що позначається акронімом PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections) [73].

Пов'язані між собою біохімічні та імунозалежні патологічні механізми призводять до ураження ЦНС, однак кінцева тяжкість пошкодження головного мозку визначається також впливом додаткових мутацій у генах, що регулюють нейрогенез, синаптичну пластичність та обмін нейротрансмітерів (дистальна, або нейрогенна, модуляція, наприклад, гени NLGN4, SNAP-25, DRD1) [59].

Таким чином, можна говорити про індивідуальну патологічну систему генів, що формують картину PAC та інших нейропсихічних синдромів, оскільки уражені гени функціонують не ізольовано, а у різний спосіб множинно взаємодіють один з одним на різних етапах патогенезу хвороби, суттєво трансформуючи ініціальний патологічний сигнал. При аналізі індивідуальних патологічних систем генів, що зумовлюють полігенний характер успадкування PAC, слід урахувувати, що вони призводять до якісно іншого клінічного результату, ніж проста сума їх складників. Це обґрунтовує доцільність комплексного, а не сепаратного аналізу генетичних моделей у пацієнтів з PAC. Для клінічної практики важливе значення має створення спеціалізованих діагностичних генетичних панелей, які б дали змогу рутинно визначати індивідуальні патологічні генетичні системи у дітей з нейропсихічними синдромами згідно з доказовою базою. Для зручності клінічного аналізу такі генетичні системи можна візуально репрезентувати у вигляді генетичного дерева (рис. 1).

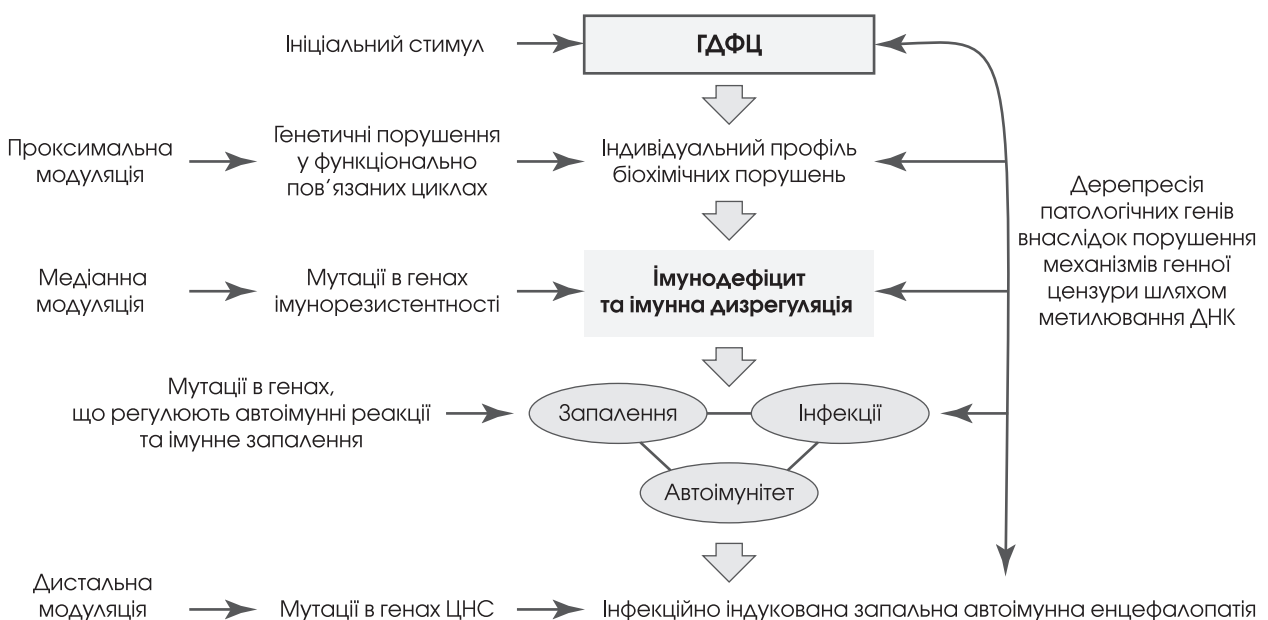


Рис. 1. Структура індивідуальних патологічних систем генів при розвитку PAC та інших нейропсихічних синдромів у дітей у контексті фолат-центричної концепції патогенезу хвороби

Біохімічні порушення

Функціонування патологічної системи генів призводить до формування множинних метаболічних аномалій, які стосуються як ЦНС зокрема, так і організму дитини в цілому [131, 138]. Найуразливішими є головний мозок, імунна система та органи травлення, які є своєрідною патологічною органомою тріадою у дітей з PAC [45, 57]. Клінічна картина хвороби значною мірою зумовлена ураженням цієї тріади, але, без сумніву, не обмежується лише нею.

Загалом різноманітні біохімічні порушення в циклі фолієвої кислоти і функціонально пов'язаних метаболічних шляхах (цикл метіоніну, шлях тіолової транссульфоруації, пуриновий обмін, біоптерин-неоптериновий шлях, мітохондріальна дисфункція та ін.) [13, 16, 41] у контексті фолат-центричної концепції патогенезу хвороби можна схарактеризувати як стан оксидативного стресу, що персистує [30, 39] (рис. 2).

Результати метааналізу та систематичного огляду РКД, проведених А. Frustaci та співавт. у 2012 р., свідчать про ознаки оксидативного стресу у дітей з PAC. Установлено зменшення сироваткової концентрації антиоксидантних сполук глутатіону (27%), глутатіонпероксидази (18%), метіоніну (13%) та цистеїну (14%) і аномальне підвищення рівня окисненого глутатіону у сироватці крові (на 45% від нормального рівня) [39]. L. Chen та співавт. на підставі аналізу в 2021 р. 87 РКД за участю 4928 дітей з PAC і 4181 здорових однолітків контрольної групи виявили, що у дітей з PAC порівняно зі здоровими особами статистично значущо підвищена сироваткова концентрація таких прооксидантних агентів, як окиснений глутатіон (GSSG), малоновий діальдегід, гомоцистеїн, S-аденозилгомоцистеїн, оксид азоту і мідь, і навпаки, статистично значущо зменшений рівень у сироватці крові відомих антиоксидантів глутатіону (GSH), тотального глутатіону (tGSH), метіоніну, цистеїну, вітамінів B₉, D, B₁₂, E і кальцію, а також

лабораторних показників антиоксидантної системи організму людини (GSH/GSSG, tGSH/GSSG та S-аденозилметіонін/S-аденозилгомоцистеїн) [30].

Дані наведених метааналізів РКД надають низку інформативних лабораторних біомаркерів для оцінки індивідуального патерну біохімічних порушень і пов'язаного з цим оксидативного стресу. S. J. James та співавт. у 2006 р. виділили генетично-індуковані метаболічні ендотипи у дітей з PAC, зумовлені порушеннями фолатного циклу і функціонально пов'язаних метаболічних шляхів, які призводять до стану оксидативного стресу в організмі дитини [59]. Якщо говорити про сепаратний аналіз біохімічних порушень у різних метаболічних шляхах, то при переважному ураженні фолатного циклу доцільно визначати сироваткову концентрацію 5-метилтетрагідрофолату, фолієвої кислоти, фолінієвої кислоти та тетрагідрофолату, а при залученні циклу метіоніну — гомоцистеїну, метіоніну, S-аденозилгомоцистеїну та S-аденозилметіоніну. Тіолову систему транссульфоруації, або глутатіоновий шлях, оцінюють за концентрацією в сироватці крові глутатіону, цистеїну, цистатіоніну та холіну, а 4-тетрагідробіоптериновий метаболізм — за рівнем у сечі неоптерину, монаптерину, ізоксантоптерину, біоптерину, примаптерину і птерину [43].

Генетично індуковані множинні метаболічні розлади у дітей з нейропсихічними синдромами формують індивідуальні патерни патологічних біохімічних порушень, або метаболічні ендотипи, для оцінки яких у клінічній практиці необхідна розробка спеціалізованих лабораторних діагностичних панелей аналізу специфічних розладів метаболізму в контексті фолат-центричної концепції патогенезу хвороби. Ідентифікація індивідуального патерну патологічних біохімічних порушень є важливим клінічним завданням, оскільки дає змогу підібрати програму біохімічної корекції для ослаблення біохімічного шляху ураження ЦНС, завдяки чому можна зменшити нейропсихічні

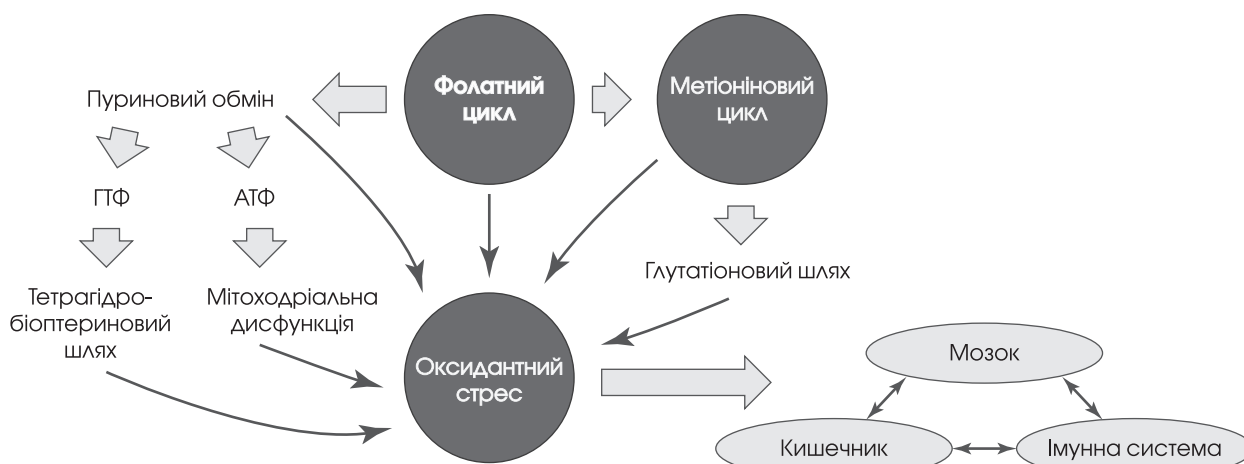


Рис. 2. Принципова схема системи ключових функціонально пов'язаних біохімічних циклів і шляхів, залучених у патогенез нейропсихічних хвороб у дітей, згідно із фолат-центричною концепцією

вияви. Так, результати недавнього метааналізу контрольованих клінічних досліджень доводять клінічну ефективність специфічної метаболічної терапії метилкобаламіном у дозі 64,5—75,0 мг/кг для корекції специфічних біохімічних порушень, індукованих ГДФЦ, і пов'язаного з цим зменшення клінічних виявів РАС у дітей [109]. Результати іншого систематичного огляду та метааналізу РКД указують на клінічну ефективність тривалого застосування d,l-лейковорину в дозі від 0,5—1,0 до 6,0—9,0 мг/кг на добу при церебральній фолатній недостатності, зумовленій автоантитілами до рецепторів фолієвої кислоти в ЦНС, у дітей з РАС [110]. Опубліковані результати контрольованих клінічних досліджень, зокрема щодо успішного застосування багатьох інших ключових метаболітів (N-ацетилцистеїн, L-карнітин та ресвератрол) з метою специфічної біохімічної корекції [34]. Ключові біохімічні порушення і засоби їхньої корекції у дітей з РАС детально розглянуто у систематичному огляді R. E. Frye і D. A. Rossignol [43]. Без сумніву, список рекомендованих засобів біохімічної корекції у дітей з РАС розширюватиметься з кожним роком на підставі результатів нових контрольованих клінічних досліджень.

Імунологічні порушення

Шляхом індукції біохімічних, генорегуляторних та епігенетичних порушень ГДФЦ розлади у функціонально пов'язаних циклах пошкоджують дозрівання і функціонування імунної системи дитини. Як зазначають Н. К. Hughes та співавт. у систематичному огляді, присвяченому феномену порушення роботи імунної системи у дітей з РАС, у таких випадках відзначають аберантний цитокиновий профіль, відхилення в абсолютній і відносній кількості імунокомпетентних клітин та їхніх субпопуляцій, ознаки нейрозапалення, порушення роботи системи адаптивного і вродженого імунітету, дисбаланс імуноглобулінів різних класів та ознаки автоімунітету [57]. Згідно з результатами деяких досліджень, глибина дефіциту імунних чинників корелює з тяжкістю клінічних виявів нейропсихічних розладів у дітей [54].

У дітей з нейропсихічними синдромами формуються амбівалентні порушення імунного статусу, зокрема одночасне співіснування дефіциту/супресії одних чинників імунітету [132, 133] та надлишку/гіперактивації інших [22, 44], що, крім інших причин, пов'язано з реципрокними зв'язками між різними компонентами імунної системи, здатної до саморегуляції. Наслідками дисбалансу в імунному статусі є феномен зниження імунорезистентності через брак певних імунних чинників, що захищають від інфекційних агентів [14] і пухлин [33], та феномен імунної дизрегуляції з розвитком імунозапальних, алергійних і автоімунних реакцій через порушення ендогенних механізмів регуляції імунного запалення та підтримання імунної толерантності до низки антигенів [57]. Ідеться про

імуноопосередкований субтип РАС у дітей, виділений С. J. McDougle та співавт. у 2015 р. [85].

Різноспрямовані зміни в імунному статусі продемонстровано в недавньому контрольованому клінічному дослідженні, яке виявило у дітей із РАС зниження кількості в крові NK, NKT, CD8⁺-цитотоксичних Т-лімфоцитів, сироваткової концентрації деяких класів імуноглобулінів, субкласів IgG та зниження функціональної активності мієлопероксидази нейтрофілів паралельно з аномальним підвищенням кількості циркулюючих імунних комплексів, CD3⁺ та CD3⁺CD4⁺-Т-лімфоцитів, CD3-CD19⁺-В-клітин, сироваткової концентрації IgE, IgM, IgA та IgG4 [4].

З огляду на відому варіабельність патологічних змін в імунному статусі у різних дітей з РАС, M. Careaga та співавт. пропонують виділяти так звані імунні ендотипи, що можуть призводити до різних імунозалежних ускладнень і потребувати різних імунотерапевтичних втручань для імунокорекції [25].

Виділено специфічну форму первинного імунодефіциту, асоційованого з ГДФЦ [79]. Клінічно імунодефіцит у дітей з РАС виявляється пентадою синдромів (інфекційні, алергійні, імунозапальні, автоімунні та онкологічні вияви, які згідно з постулатами клінічної імунології є складовими фенотипу первинного імунодефіциту) (рис. 3).

A. A. Mauracher та співавт. у систематичному огляді, який охоплював дані 186 наукових публікацій, виділили патерн імунної дизрегуляції, характерний для первинних імунодефіцитів людини (автоімунітет (64% випадків), кишковий синдром (38%), лімфопроліферація (36%) та алергія (34%)) [84]. У пацієнтів з ГДФЦ повністю відтворюється патерн імунної дизрегуляції, характерний для первинних імунодефіцитів людини. Результати недавнього великого популяційного дослідження J. Isung та співавт., в якому вивчали медичні дані 14 млн мешканців Швеції, вказують на те, що у дітей з первинними імунодефіцитами ризик розвитку РАС зростає щонайменше в 3,2 разу порівняно з однолітками, яким не діагностували хвороби імунної системи, і на залучення імунних механізмів у патогенез нейропсихічних розладів у таких випадках [58].

З огляду на наведені дані очевидною є безпрецедентна відповідність клінічних фенотипів ГДФЦ, поширеного в популяції, що вражає здебільшого систему природженого імунітету, і первинного дефіциту маноозв'язувального лектину як поширеного в популяції генетично детермінованого імунодефіциту з переважним ураженням природженого імунітету (таблиця).

У клінічній практиці необхідне типування дітей з нейропсихічними синдромами за характером імунологічних розладів для ідентифікації індивідуального імунного ендотипу ГДФЦ-індукованого імунодефіциту, оскільки

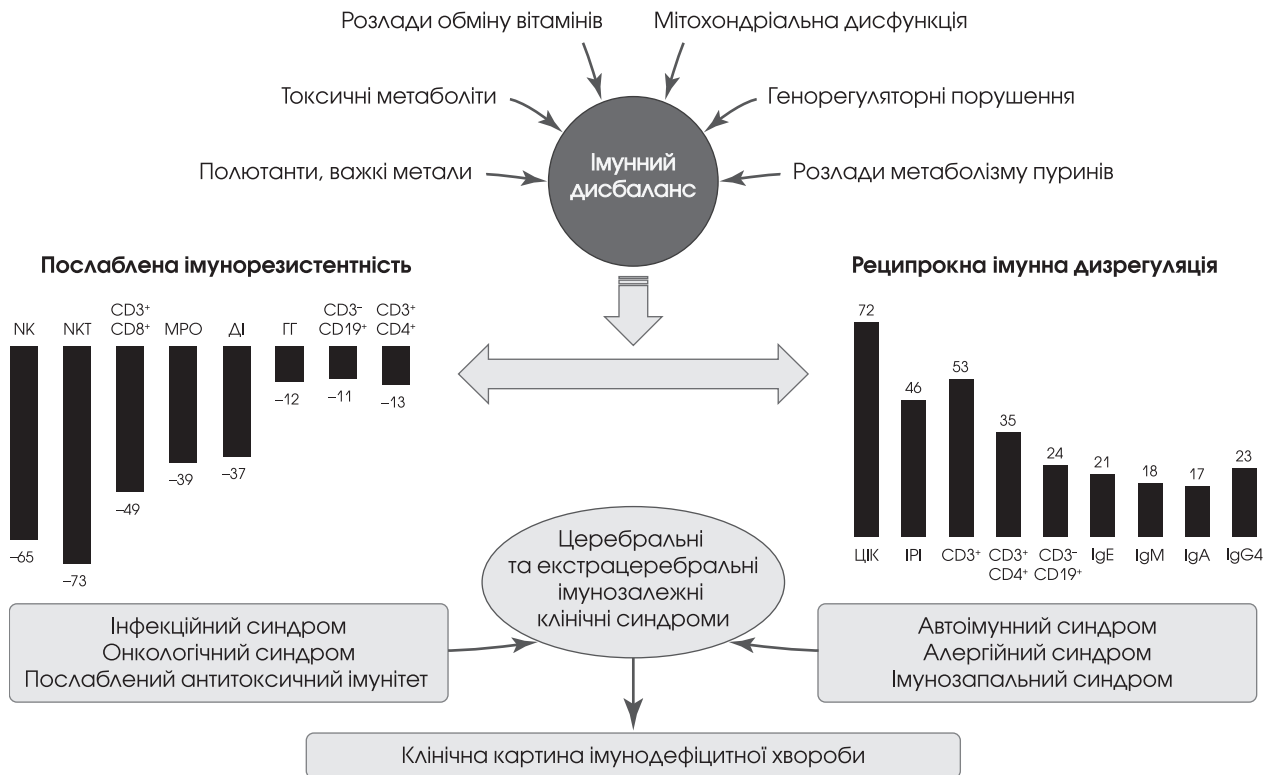


Рис. 3. Патогенез специфічної форми ГДФЦ-індукованого імунodefіциту у дітей з нейропсихічними синдромами і клінічні наслідки в контексті фолат-центричної концепції патогенезу хвороби: DI — дисімуноглобулінемія; ГГ — гіпогаммаглобулінемія; ЦИК — циркулюючі імунні комплекси; IPI — імунорегуляторний індекс; NK — природний кілер; NKT — природний кілерний T-лімфоцит; MPO — мієлопероксидаза; CD — кластер диференціації

Т а б л и ц я

Порівняльна характеристика клінічних фенотипів генетичного дефіциту фолатного циклу і первинного дефіциту манозозв'язувального білка у людей

№ Ознака	ГДФЦ	Дефіцит манозозв'язувального білка
1 Інфекційний синдром	Знижена резистентність до стрептокока і герпесвірусів [3]	Схильність до стрептококової [31] та герпесвірусної інфекції [7]
2 Автоімунний синдром	Ревматоїдний артрит [11, 19, 35], системний червоний вовчак [5], ревмокардит [26], спондилоартрит [8, 139] тощо [93]	Ревматоїдний артрит [114], системний червоний вовчак [47], ревмокардит [60], спондилоартрит [8]
3 Алергійний синдром	Бронхіальна астма [69], атопія [129]	Бронхіальна астма, атопія [15]
4 Психіатрична патологія	Біполярний розлад, депресія, шизофренія [36, 100]	Біполярний розлад, панічні атаки, шизофренія [38]
3 Нейродегенеративна патологія	Хвороба Альцгеймера [101]	Хвороба Альцгеймера [38]
4 Онкологічний синдром	Гострий лімфолейкоз, рак яєчників, гепатоцелюлярна карцинома тощо [10, 28, 68, 104, 106, 117, 130]	Гострий лімфолейкоз, рак яєчників, гепатоцелюлярна карцинома тощо [121]
5 Імунозапальні ураження	Неспецифічний виразковий коліт [112]	Неспецифічний виразковий коліт [64]
6 Обтяження іншої генетичної патології	Підвищення ризику розвитку та обтяження хвороби Дауна [108]	Обтяження хвороби Дауна [96]
7 Судинні ураження	Атеросклероз і пов'язані з ним ускладнення [17]	Атеросклероз і пов'язані з ним ускладнення [75]
8 Безпліддя	Множинні епізоди спонтанних абортів [29]	Множинні епізоди спонтанних абортів [32]
9 Гемокоагуляційні порушення	Схильність до тромбозів [137]	Схильність до тромбозів [32]

різні порушення в імунному статусі можуть бути пов'язані з різними інфекційними чинниками, імунозалежними ускладненнями та відповідними клінічними результатами, а також потребують різних підходів до імунотерапії. Так, показано, що дефіцит NK, NKT і CD8⁺-цитотоксичних Т-лімфоцитів асоційований з реактивованими герпесвірусними інфекціями, дефіцит класів і субкласів імуноглобулінів — зі стрептококовою інфекцією, дефіцит мієлопероксидази — з кандидозом, що впливає на характер інфекційного синдрому і пов'язаних імунозалежних виявів [3].

Імунодефіцит у дітей з ГДФЦ потребує імунокорекції. Продемонстрована у контрольованому клінічному дослідженні недавно користь від комбінованої імунотерапії Пропесом та Інфламафертином є першим кроком до розробки ефективних імунотерапевтичних підходів для усунення розладів у клітинному імунітеті у дітей з РАС [80], тоді як вияви гіпоімунoglobulinemії, дефіцитів субкласів IgG та специфічних антитіл у таких випадках можуть бути ефективно компенсовані за допомогою низькодозової і середньодозової внутрішньовенної (в/в) імуноглобулінотерапії, як свідчать результати систематичного огляду та метааналізу клінічних досліджень R. E. Frye і D. A. Rossignol (2021) [111].

Інфекційні чинники

У зв'язку з імуноскомпрометованим станом діти з РАС та іншими нейропсихічними синдромами характеризуються зниженою імунорезистентністю, що зумовлює підвищену схильність до низки інфекційних агентів, які є першим імунозалежним чинником ураження нервової системи в таких випадках. Нині утвердилися уявлення про дуалізм мікроб-індукованих шляхів ураження ЦНС у дітей з РАС. Можна виділити прямий шлях пошкодження, коли мікроорганізм спричиняє гостру або хронічну нейроінфекцію, і непрямі шляхи, пов'язані з пошкодженням головного мозку мікроб-індукованими автоімунними та імунозапальними реакціями.

T. Binstock у 2001 р. уперше виділив субгрупу дітей з РАС з аномально зниженою імунорезистентністю до низки внутрішньоклітинних (інтрамоноцитарних) інфекційних агентів [14]. Нині можна стверджувати, що автор описав патерн інфікованості дітей з ГДФЦ. Накопичені дані вказують на вибіркочутливість дітей з РАС до опортуністичних та умовно патогенних мікроорганізмів, що, як показують результати недавнього контрольованого клінічного дослідження, пов'язане з неоднорідним ураженням компонентів імунної системи при формуванні ГДФЦ-індукованого імунодефіциту. Установлено, що діти з РАС частіше хворіють на герпесвірусні інфекції [14, 95, 126], ТТВ-інфекцію [3], мікоплазмоз та хламідіоз [95], ерсиніоз [14], бореліоз [65], кандидоз [56], стрептококову інфекцію [61] і токсоплазмоз [94] порівняно з психічно здоровими однолітками. Зазначені мікроорганізми

належать до специфічного мікробного спектра, асоційованого з ГДФЦ-індукованим імунодефіцитом, у дітей з РАС [3].

Імунний статус дитини з РАС значною мірою визначає характер інфікованості, оскільки йдеться переважно про опортуністичні та умовно патогенні убіквітарні патогени. Як показують результати контрольованого клінічного дослідження, реактивовані HHV-6-, HHV-7-, ТТВ-інфекції у дітей з РАС реєструють переважно при дефіцитах NK-, NKT- і CD8⁺-цитотоксичних Т-клітин. Стрептококова інфекція пов'язана з гіпо- і дисімуноглобулінемією, а також з дефіцитом мієлопероксидази. Кандидоз асоційований лише з дефіцитом мієлопероксидази. Токсоплазмоз спостерігається при дефіциті CD3⁺CD4⁺-Т-хелперів і комбінованих порушеннях імунітету. Наслідки природженої CMV-нейроінфекції мають місце лише при комбінованих порушеннях імунітету [3].

Інфекційний чинник може формувати незалежний механізм пошкодження ЦНС у дітей з РАС у деяких випадках, що підтверджується клінічними повідомленнями про розвиток фенотипу РАС після перенесених постнатально вірусних енцефалітів [46] (енцефалітичний механізм), аномально велику частоту випадків природженої цитомегаловірусної нейроінфекції в цієї категорії пацієнтів [116] (тератогенний механізм) і розвиток у деяких дітей ознак скроневого медіанного склерозу [90] (нейродегенеративний механізм), який згідно з результатами останнього систематичного огляду та метааналізу контрольованих клінічних досліджень асоційований з HHV-6 [135], що проникає до мезолімбічної системи головного мозку трансольфакторним шляхом [51].

Мікроорганізми у дітей з РАС можуть бути як тригерами аномального церебрального гіперзапалення [66] (запальний непрямий механізм), так і автоімунітету до нейронів [44, 71, 127] та мієліну [118] ЦНС (автоімунний непрямий механізм). Відзначають феномен селективного впливу мікроорганізмів різних таксономічних груп на продукцію автоантитіл до автоантигенів головного мозку та екстрацеребральні автоантигени. Як свідчать результати недавнього контрольованого клінічного дослідження, серологічні ознаки автоімунізації до автоантигенів підкіркових гангліїв півкуль великого мозку асоційовані зі *Streptococcus pyogenes* та *Borrelia*, до нейронів мезолімбічної системи — з EBV, HHV-6, HHV-7, *Toxoplasma* і ТТВ, до мієліну ЦНС — з EBV, HHV-6, HHV-7, *Borrelia* та ТТВ, до ядер клітин сполучної тканини і посмугованих м'язів — з EBV, HHV-6, HHV-7, *Borrelia* та ТТВ [3]. Крім того, мікроорганізми можуть визначати інтенсивність, характер і локалізацію імунозапальних реакцій. Так, Н. К. Hughes і Р. Ashwood показали, що серопозитивність до кандидозу у дітей з РАС асоційована з клінічною тяжкістю саме імунозапальних гастроінтестинальних уражень [56].

Таким чином, діти з PAC мають індивідуальний спектр залучених у патогенез мікроорганізмів, який динамічно змінюється протягом онтогенезу внаслідок взаємодії організму дитини з чинниками довкілля, а самі нейропсихічні синдроми характеризуються специфічним набором патогенетично значущих мікроорганізмів, які формують індивідуальні патологічні мікробні системи, оскільки мікроорганізми різним чином взаємодіють один з одним у межах одного макроорганізму. Так, добре відомий синергізм між EBV і *Streptococcus pyogenes*, тоді як *Streptococcus pyogenes* і *Candida albicans* виявляють антагоністичну взаємодію.

Необхідно розробити спеціальну діагностичну панель для ідентифікації специфічного мікробного спектра у дітей з PAC та іншими нейропсихічними синдромами для клінічної практики і типувати таких пацієнтів за мікроорганізмами, що переважають, з визначенням індивідуальних мікробіологічних ендотипів, як це рекомендують X. Kong та співавт. [62], оскільки це впливає на формування механізмів пошкодження ЦНС, клінічну картину, наслідки хвороби і потребу у певних лікувальних втручаннях. Як свідчать результати досліджень, слід використовувати різні лабораторні методи при мікроорганізмах, які належать до різних таксономічних груп. Так, для ідентифікації HSV-1/2, VZV визначати специфічні IgM та IgA у крові [3], для ідентифікації EBV, HHV-6, HHV-7 і TTV проводити полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) лейкоцитів крові [3, 95], для ідентифікації бореліозу та ерсиніозу — використовувати імуноблоти із симультантним визначенням IgM та IgG до багатьох антигенів збудника [14, 65], для ідентифікації мікоплазмозу та хламідіозу — специфічні IgM у сироватці крові [3, 95], для ідентифікації стрептококової інфекції — проводити бактеріологічне дослідження на селективному середовищі та визначати антитоксичний імунітет крові (тест на антитіла до стрептолізину (АСЛ-О), антистрептодорназа, антистрептогіалуронідаза) [61], для ідентифікації кандидозу — проводити мікологічне дослідження і визначати специфічні IgM у крові [56], для ідентифікації токсоплазмозу — визначати специфічні IgM у крові та застосовувати метод парних сироваток [94]. Крім того, мікроорганізми різних видів трапляються у дітей з PAC з неоднаковою частотою. Виділено чотири групи інфекційних агентів за частотою їхнього виявлення у дітей з PAC, асоційованими з ГДФЦ (група I — TTV, HHV-6, HHV-7 (87—68 %), група II — EBV, *Streptococcus pyogenes*, *Candida albicans*, *Borrelia* (59—34 %), група III — мікоплазма, хламідія, ерсинія (27—23 %), група IV — токсоплазмоз, природжена цитомегаловірусна інфекція, HSV-1/2-енцефаліт (19—5 %)). Вони мають бути враховані в алгоритмі етапного діагностичного мікробіологічного пошуку при плануванні послідовності дій для оцінки мікробного навантаження і визначення потреби у призначенні протимікробних препаратів [3].

Обґрунтування ролі інфекційного чинника у патогенезі хвороби при ГДФЦ створює передумови для апробації антимікробних стратегій лікування, призначених на підставі персоніфікованої оцінки мікробного профілю пацієнта. L. A. Snider та співавт. провели подвійне сліпе плацебоконтрольоване рандомізоване клінічне випробування тривалої профілактичної терапії пеніциліном VK у дозі 250 мг двічі на добу і азитроміцином у дозі 250 мг двічі на добу 1 раз на тиждень протягом 1 року при PANDAS. Продемонстроване зниження частоти загострень стрептококової інфекції на 96 % і зменшення кількості рецидивів PANDAS на 61 % у пацієнтів, які приймали як пеніцилін, так і азитроміцин, порівняно з плацебо [120]. Очевидно, що діти з нейропсихічними виявами потребують проведення, окрім антибіотикотерапії, противірусного, протигрибкового і антипротозойного лікування у разі ідентифікації відповідних інфекційних агентів, що слід вивчити у контрольованих клінічних дослідженнях.

Автоімунні реакції

Патологічна імунна реакція проти аутоантігенів головного мозку у дітей з PAC може бути алоімунною (при так званому фето-материнському імунному конфлікті [21]) та аутоімунною [22]. Якщо алоімунізація є антенатальним феноменом, який пов'язаний з імунною дизрегуляцією в організмі вагітної, має транзиторний перебіг і тенденцію до самоусунення через кілька місяців після народження у зв'язку з катаболізмом алоімунних материнських антитіл в організмі дитини, то аутоімунний механізм є хронічним, має динамічний перебіг і розвивається постнатально протягом перших років позаутробного онтогенезу, будучи пов'язаним з імунною дизрегуляцією в організмі дитини.

Мікробні і немікробні чинники (наприклад, важкі метали як гаптени [62]) в умовах ГДФЦ-індукованої імунної дизрегуляції у дітей з PAC та іншими нейропсихічними синдромами індукують як антицеребральні [44], так і екстрацеребральні [91] аутоімунні реакції, які є другим імунозалежним шляхом ураження ЦНС. Якщо говорити про антицеребральний аутоімунітет, то описана продукція аутоантитіл як до аутоантігенів нейронів [22], так і до мієліну [118]. Установлено, що у дітей з PAC мішенню аутоімунної агресії є не всі нервові клітини ЦНС, а нейрони окремих анатомічних зон, тобто має місце не тотальне, а вибіркоче або мозаїчне ураження сірої речовини головного мозку. J. K. Kern та співавт., проаналізувавши всі доступні наукові повідомлення про ідентифікацію аутоантитіл до нейронів ЦНС у дітей з PAC у період з 1985 до 2020 р., установили, що відомо про аутоімунізацію до клітин-попередників нейронів, нейронів підкіркових гангліїв, гіпокампів, таламуса та гіпоталамуса, серотонінових рецепторів нейронів, рецепторів фолієвої кислоти гематоенцефалічного бар'єра,

ендотелію головного мозку та neuron-axon filament protein. Автоімунна атака у дітей з PAC може бути спрямована на гліальні клітини мозку, зокрема на glial fibrillary acidic protein [62]. P. Whiteley та співавт. у спеціально підготовленому науковому огляді обстоюють думку про автоімунний енцефаліт як основну форму ураження ЦНС у дітей з PAC і висувують автоімунну концепцію патогенезу хвороби [134]. Якщо говорити про екстрацеребральний автоімунітет у дітей з PAC, то описана автоімунізація до ядер клітин, посмугованих м'язів, колагену та ендокринних органів [5, 91].

Показані типові асоціації між певними мікроорганізмами і певними автоантитілами, що вказує на вибірковість у реалізації мікроб-опосередкованих тригерних ефектів при індукції зриву імунної толерантності до мозкових та позамозкових антигенів у дітей з PAC. Так, EBV, HHV-6 і HHV-7 асоційовані з лабораторними ознаками автоімунних реакцій до автоантигенів гіпокампів, мієліну, ядер клітин сполучної тканини та посмугованих м'язів, тоді як *Streptococcus pyogenes* — до нейронів підкіркових гангліїв. *Borrelia* асоційована з автоімунітетом до мієліну, нейронів підкіркових гангліїв, ядер клітин сполучної тканини та посмугованих м'язів, а *Toxoplasma* — до нейронів гіпокампів [5]. Отже, визначивши індивідуальний мікробний спектр пацієнта, можна обґрунтовано спрогнозувати найімовірніші шляхи мікроб-індукованого автоімунітету, а оцінивши імунний статус, можна дійти висновку про найімовірніші патогенетично значущі мікроби, які можуть уразити дитину.

Для клінічної практики необхідна розробка спеціалізованих лабораторних діагностичних панелей для оцінки специфічного профілю автоімунних реакцій до церебральних та екстрацеребральних автоантигенів, або автоімунних ендотипів, у дітей з PAC та іншими нейропсихічними синдромами для ідентифікації індивідуальних патернів автоімунізації. Це дасть змогу обґрунтувати призначення і адекватно оцінити ефективність таких імуномодулювальних лікувальних агентів, як метилпреднізолон, нормальний в/в імуноглобулін людини та ритуксимаб, користь від застосування яких у дітей з PAC продемонстрована в контрольованих клінічних дослідженнях [78, 111].

Імунозапальний синдром

Ще одним виявом імунної дизрегуляції у дітей з нейропсихічними синдромами є імунозапальний синдром, що формує третій механізм імунозалежного ураження головного мозку в таких випадках. Слід розрізняти первинний і вторинний імунозапальні синдроми, оскільки первинний є наслідком ендогенного порушення регуляції запалення в умовах імунної дизрегуляції, а вторинний — компонентом інфекційного і автоімунного синдромів, які характерні для імуноскопрометованих дітей з ГДФЦ.

Докази розвитку системної запальної реакції, що персистує, у дітей з PAC ґрунтуються на результатах двох систематичних оглядів і метааналізів РКД. Зокрема дані одного систематичного огляду та метааналізу свідчать про підвищення сироваткової концентрації прозапальних медіаторів інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) ($p < 0,001$), ІЛ-6 ($p = 0,03$), ІЛ-8 ($p = 0,04$), інтерферону- γ (ІФН- γ) ($p = 0,02$), еотаксину ($p = 0,01$) і моноцитарного хемотаксичного фактора 1 ($p < 0,05$) та зменшення вмісту протизапального цитокіну трансформувального фактора росту- β_1 ($p < 0,001$) у дітей з PAC ($n = 743$) порівняно зі здоровими пацієнтами ($n = 592$) [83]. Результати метааналізу досліджень, підготовленого A. Saghazadeh та співавт. (2019), який охоплює 38 випробувань за участю 2487 дітей, свідчать про статистично значуще підвищення сироваткової концентрації ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-1 β та ІЛ-6 у дітей з PAC порівняно зі здоровими особами [115]. H. Juonouchi та співавт. у спеціально спланованому клінічному дослідженні показали, що підвищення сироваткової концентрації прозапальних цитокінів моноцитарного походження, зокрема ФНП- α та ІЛ-6, асоційоване з різким погіршенням психічного стану дитини з PAC, що пояснюють як відомим нейротоксичним впливом сироваткових прозапальних молекул в умовах патологічно підвищеної проникності гематоенцефалічного бар'єра, так і пов'язаною з цим індукцією вторинного низькопродуктивного інтрацеребрального запалення з подальшою дисфункцією нейрональних мереж ЦНС [61]. R. Thom та співавт. запропонували виділити імунозапальний механізм як окрему ланку патогенезу церебрального ураження при PAC, а також субгрупу дітей з PAC, у яких переважає саме мультисистемний імунозапальний шлях пошкодження ЦНС.

Як показують результати недавнього контрольованого клінічного дослідження, туморМ2-піруваткіназа, ФНП- α та ІЛ-6 у дітей з PAC демонструють варіабельність за чутливістю, лабільністю і специфічністю, що потребує комплексного аналізу даних [2]. ТуморМ2-піруваткіназа — найчутливіший, але найменш специфічний індикатор запалення, тоді як ІЛ-6 — найбільш специфічний, але найменш чутливий показник. ФНП- α — найзбалансованіший показник з-поміж трьох індикаторів за специфічністю та чутливістю [2]. Досліджувані показники асоційовані зі зростанням у сироватці крові показників нейронального пошкодження — нейронспецифічної енолази [74] і білка S-100 [142], що підтверджує уявлення щодо ролі системного запалення в індукції ураження ЦНС у дітей з PAC, асоційованими з ГДФЦ, та дає змогу провести апробацію нових стратегій антизапальної терапії для зменшення тяжкості нейропсихічних виявів [77].

Для клінічної практики необхідна розробка спеціалізованих діагностичних панелей оцінки системного, інтестинального та інтрацеребрального

запалення згідно з результатами наведених метааналізів з метою ідентифікації індивідуального цитокінового статусу пацієнта, або імунозапального ендотипу, що характеризує стан імунозапальної реакції в певний момент часу в конкретному компартменті організму як окремого механізму церебрального пошкодження. Отримані дані можуть бути підставою для призначення антизапальної терапії. Успішна апробація інфликсимабу — препарату моноклональних антитіл до молекули ФНП- α у дітей з РАС є першим кроком до розробки таргетних протизапальних стратегій у дітей з нейропсихічними синдромами, що можуть модифікувати перебіг хвороби [77].

Алергійний синдром

Результати великого популяційного клінічного дослідження за участю 199 520 дітей, проведеного G. Xu та співавт. (2019), показали, що харчова, респіраторна та шкірна алергія траплялися у дітей з РАС відповідно у 11,25, 18,73 та 16,81 % випадків, тоді як у психічно здорових дітей такі розлади реєстрували рідше (4,25, 12,08 і 9,84 %). Відношення у дітей з РАС щодо різних видів алергії були такими: харчова алергія — 2,29; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,87—2,81, респіраторна алергія — 1,28, 95 % ДІ 1,10—1,50, шкірна алергія — 1,50, 95 % ДІ 1,28—1,77 [136].

Алергійний синдром є наслідком імунної дизрегуляції, що формується в умовах ГДФЦ-індукованого імунодефіциту у дітей з нейропсихічними синдромами, і є четвертим імунозалежним механізмом пошкодження ЦНС. Можна виділити центральний і периферичний механізми формування алергійного синдрому у дітей з РАС. Центральний механізм характеризується науковою концепцією T. C. Theoharides та співавт., яка передбачає продукцію в гіпоталамусі головного мозку у дітей з РАС під впливом стресових чинників нейротензину, який активує мастоцити периваскулярних просторів таламуса та гіпоталамуса з подальшою індукцією алергійного запалення в паренхімі мозку з нейротоксичним впливом [123]. Автори виділили особливий алергійний субтип РАС у дітей, при якому саме інтрацеребральна алергійна реакція є провідним механізмом ураження ЦНС [122]. Периферичний механізм розвитку алергійного запалення як шляху ураження ЦНС у дітей з РАС пов'язаний з алергією на деякі харчові продукти, зокрема глютен і казеїн, із зародженням алергійного запалення в стінці кишечника та подальшим поширенням запальної реакції у кров і головний мозок через пошкоджений гематоенцефалічний бар'єр. Справедливість периферичної концепції підтверджено результатами експериментального дослідження L. H. Cao та співавт., які продемонстрували розвиток запального ураження ЦНС і пов'язаних аутистичноподібних розладів поведінки у піддослідних мишей при індукції алергії на казеїн коров'ячого молока в кишечнику

в умовах імунної дизрегуляції, подібної до такої, що спостерігається у дітей з РАС [24]. Результати метааналізу та систематичного огляду клінічних досліджень, проведених Y. Yu та співавт. у 2022 р., в яких проаналізовано результати 7 РКД за участю 338 дітей, показали, що елімінаційна безглютенова і безказеїнова дієта може значно полегшити основні клінічні симптоми РАС та сприяє поліпшенню соціальної поведінки дітей з нейропсихічними синдромами, що є практичним підтвердженням алергійної концепції патогенезу хвороби [140].

Концепція функціональної осі мікробіота — кишечник — мозок

Динаміка патологічного процесу із хвилеподібним перебігом, що передбачає періоди поліпшення і погіршення психічного статусу дитини, пояснюється науковою концепцією функціональної осі мікробіота — кишечник — мозок. Мікробні антигени [63], харчові алергени [24] і токсини із довкілля, зокрема важкі метали [67], при впливі на пошкоджену ГДФЦ імунну систему, асоційовану зі слизовими (MALT), що міститься у стінці кишечника, індукують стан локального інтраінтестинального запалення. Через це у дітей з РАС нерідко є ознаки хронічного ентероколіту, що підтверджено даними патоморфологічних та імуногістохімічних досліджень тканини кишечника, отриманих при біопсії [45]. Можна говорити, що для дітей з нейропсихічними синдромами характерний стан порушеного інтерфейсу кишечник — імунна система, при якому нешкідливі в звичайних умовах стимули від мікроорганізмів, харчових продуктів та поллютантів призводять до аномальної гіперзапальної реакції в стінці кишки. Стан хронічного запалення супроводжується патологічним підвищенням проникності стінки кишечника, що дає змогу місцевій запальній реакції легко генералізуватися, призводячи до стану системного запалення з характерним феноменом гіперцитокінемії, що персистує. Концепція порушеної бар'єрної функції кишкового епітелію у дітей з РАС обґрунтована M. Fiorentino та співавт. у систематичному огляді [37]. Системне запалення через ГДФЦ-індуковане порушення нейроімунного інтерфейсу і пов'язану з цим патологічно підвищену проникність гематоенцефалічного бар'єра, поширюється в ЦНС, де розвивається інтрацеребральне запалення, асоційоване з погіршенням психічного статусу дитини (рис. 4). У зазначеному огляді M. Fiorentino та співавт. висувують і обґрунтовують також наукову концепцію порушення функції гематоенцефалічного бар'єра у дітей з РАС [37]. Порушення функціонування системи мікробіота — кишечник — мозок полегшує реалізацію як біохімічних, так і імунозалежних механізмів ураження ЦНС у дітей з РАС. Систематичний огляд результатів контрольованих клінічних досліджень функціонування механізму мікробіота — кишечник — мозок у дітей з РАС проведений A. Azhari та співавт. [9].



Рис. 4. Механізм аномального поширення запалення зі стінки кишечника через кров до головного мозку у дітей з нейропсихічними синдромами за посередництвом функціональної осі мікробіота — кишечник — мозок у рамках фолат-центричної концепції: MALT — лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовими

Концепція ГДФЦ-індукованої енцефалопатії

Установлення дітям з ГДФЦ лише психіатричних діагнозів свідчить про застарілий описовий підхід до розуміння проблеми, не дає змогу визначити істинну суть хвороби і вийти за межі симптоматичного лікування, розробивши принципово інші терапевтичні втручання, які б модифікували перебіг хвороби і сприяли б одужанню пацієнта. Насправді у дітей з РАС формується ураження головного мозку, тобто має місце енцефалопатія з переважним ураженням кори головного мозку, порушенням феномену зв'язаності нейронів та реалізації процесів синаптичної пластичності. D. A. Vouboulis та співавт. пропонують називати таку енцефалопатію «мікроб-індукована аутоімунна енцефалопатія» (microbe-induced autoimmune encephalopathy) [18]. Оскільки продемонстровано окремий імунозапальний шлях ураження ЦНС, не пов'язаний безпосередньо з аутоімунною реакцією або інфекцією, на нашу думку, точнішим має бути термін «інфекційно-індукована запальна аутоімунна енцефалопатія». Також можна запропонувати простіші і водночас емніші терміни — «імунозалежна енцефалопатія» або «ГДФЦ-індукована енцефалопатія». Ця енцефалопатія зумовлена реалізацією полігенних біохімічних, імунозалежних, генрегуляторних та епігенетичних порушень, про які йшлося вище. Клінічно така енцефалопатія виявляється комплексом психіатричних і неврологічних синдромів, які одночасно або послідовно розвиваються у пацієнта протягом онтогенезу при взаємодії з чинниками довкілля. Йдеться про РАС, синдром дефіциту уваги

і гіперактивності, obsесивно-компульсивний синдром, гіперкінетичний синдром, розлади сну, порушення харчової поведінки, когнітивне зниження, епілептичний синдром та моторні порушення [12, 27, 88]. Якщо наявні всі 9 синдромів, можна говорити про повну клінічну картину ГДФЦ-індукованої енцефалопатії, якщо лише окремі, то про частковий фенотип такої енцефалопатії.

Клінічні вияви інфекційно-індукованої аутоімунної запальної енцефалопатії у дітей з нейропсихічними синдромами згідно із фолат-центричною концепцією

- Синдром дефіциту уваги та гіперактивності
- Obsесивно-компульсивний синдром
- Епілептичний синдром
- Рухові розлади
- Порушення харчової поведінки
- Розлади сну
- Когнітивні порушення
- Гіперкінези
- Розлади спектра аутизму

Нині РАС вважають морбідними, а інші синдроми — коморбідними, наголошуючи на першості РАС щодо інших клінічних синдромів, хоча позиціонування РАС як першоджерела хвороби є лише традиційним і не підтвержене результатами жодного контрольованого клінічного дослідження. В рамках концепції ГДФЦ-індукованої енцефалопатії слід відкинути розподіл на морбідні та коморбідні клінічні синдроми як такі, що застарілі та ґрунтуються лише на описовому розумінні клінічної картини

хвороби. Насправді всі клінічні синдроми енцефалопатії мають спільне походження, відображують ураження різних відділів ЦНС та різні механізми церебрального пошкодження і в цілому є рівнозначними та взаємопов'язаними феноменами, причому в окремої дитини на тяжкість стану і прогноз хвороби може пріоритетно впливати будь-який із зазначених синдромів, який виражений найсильніше. У деяких дітей з ГДФЦ-індукованою енцефалопатією взагалі не розвивається картина РАС протягом онтогенезу, тому не можна лише цей синдром вважати ключовим у клінічному фенотипі хвороби. Смерть дитини внаслідок нещасного випадку може відбутися не безпосередньо через РАС, а, наприклад, через синдром дефіциту уваги і гіперактивності або епілептичний напад [27].

Як показують результати патоморфологічних [86] та нейровізуалізаційних [52] досліджень, для енцефалопатії у дітей з РАС характерні ознаки ураження кори, порушення зв'язаності нейронів та розлади синаптичної пластичності. Описано 5 основних нейрорадіологічних синдромів у дітей з ГДФЦ-індукованою енцефалопатією: лейкоенцефалопатію [82], гіпертрофію підкіркових гангліїв [12], скроневи медіанний склероз [90], ознаки природженої CMV-інфекції [116] та постнатально перенесених нейроінфекцій [46] і малі аномалії розвитку головного та спинного мозку [99]. При цьому продемонстровано зв'язки між нейровізуалізаційними феноменами та даними оцінки імунного статусу, мікробного спектра, профілю автоімунітету і клінічними синдромами з формуванням так званих імунно-інфекційно-ревматологічно-нейровізуалізаційно-клінічних комплексів [1] (вірус-індукований скроневи медіанний склероз [90, 135], автоімунний субкортикальний енцефаліт [12], автоімунний лімбічний енцефаліт [48], автоімунна лейкоенцефалопатія [118], природжена CMV-нейроінфекція [103, 116] тощо). Ці комплекси, подібно до кластерів, поєднуються в єдину клінічну та нейровізуалізаційну картину ГДФЦ-індукованої енцефалопатії у варіабельній манері, відображуючи індивідуальний характер реалізації біохімічних та імунозалежних механізмів ураження ЦНС у конкретний момент у дітей з нейропсихічними синдромами. Прикладом такого кластеру може бути дефіцит субкласів IgG, пов'язаний з делеціями в генах у константних ділянках імуноглобулінів, інфекція ротоглотки, спричинена бета-гемолітичним стрептококом групи А, автоантитіла до дофамінових рецепторів 1 типу і тубуліну, гіпертрофія хвостатих підкіркових гангліїв на магнітно-резонансних знімках — обсессивно-компульсивний синдром і тики в клінічній картині хвороби [12].

Концепція ГДФЦ-індукованої енцефалопатії кардинально змінює розуміння доцільних підходів до лікування. На зміну епохи домінування психотропного лікування, покликаного тимчасово зменшити окремі психічні симптоми хвороби, що

видавалося єдиним очевидним терапевтичним втручанням у рамках концепції РАС як суто психіатричної патології, мають прийти нейропротекторні підходи, спрямовані на захист головного мозку від ГДФЦ-індукованих механізмів церебрального пошкодження. Успіх застосування метилкобаламіну, фолієвої кислоти та інших засобів біохімічної корекції не лише підтверджує релевантність біохімічного шляху ураження ЦНС при нейропсихічних синдромах, а і надає практичній медицині дієві засоби нейропротекції шляхом принаймні часткового блокування біохімічного шляху ураження ЦНС [109, 110]. Справедливість запропонованої імунозалежної концепції формування енцефалопатії у дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ, підтверджується клінічною ефективністю імунотерапевтичних втручань, зокрема лікувальних підходів, спрямованих на досягнення нейропротекції шляхом блокування інфекційних, автоімунних та імунозапальних шляхів ураження ЦНС. Зокрема йдеться про застосування азитроміцину або пеніциліну для запобігання і пом'якшення екзацербаций PANDAS [120], інфліксимабу (анти-ФНП- α -терапії) для пригнічення ФНП- α -індукованого системного запалення та пов'язаного з цим церебрального пошкодження [77], ритуксимабу (анти-CD20-терапії) для пригнічення антицеребрального автоімунітету і зумовленого цією автоагресією пошкодження нейронів ЦНС [78] та нормального в/в імуноглобуліну людини у великій дозі, який чинить інтегральну терапевтичну дію, гальмуючі всі відомі імунозалежні механізми формування енцефалопатії через протизапальні, антиінфекційні та імуномодулювальні ефекти [6, 111]. Результати клінічних досліджень імуноглобулінотерапії РАС узагальнено в систематичному огляді та метааналізі D. A. Rossignol та співавт. у 2021 р. Проаналізовано 27 відповідних випробувань, з них 4 проспективних контрольованих (одне подвійне сліпе плацебоконтрольоване), 6 проспективних неконтрольованих, 2 ретроспективних контрольованих і 15 ретроспективних неконтрольованих). Загальний клінічний результат апробації препаратів в/в імуноглобуліну людини за даними цього метааналізу полягає у поліпшенні спілкування, гіперзбудливості, гіперактивності, пізнання, уваги, соціальної взаємодії, зорового контакту, ехолалії, мовлення, реакції на команди, сонливості, зниженої активності, а в деяких випадках — у повному усуненні симптомів РАС [111]. Результати недавнього ретроспективного аналізу, що охоплює дані застосування 6-місячного курсу нормального в/в імуноглобуліну людини в дозі 2 г/кг маси тіла на місяць у 225 дітей з РАС, доповнюють доказову базу ефективності та безпечності в/в імуноглобулінотерапії у дітей з нейропсихічними синдромами [6]. Дані подвійного сліпого плацебоконтрольованого рандомізованого клінічного дослідження S. J. Perlmutter та співавт. свідчать про еквівалентну клінічну ефективність високодозової

в/в імуноглобулінотерапії та плазмаферезу у дітей з PANDAS [102].

Успішна апробація комбінованої імунотерапії Пропесом та Інфламафертином для компенсації ключових розладів клітинного імунітету [80] та нормального в/в імуноглобуліну людини у низькій і середній дозах для заміщення дефіциту гуморальної ланки імунітету [111] при ГДФЦ-індукованому імунодефіциті надають практичній медицині дієві засоби профілактики інфекцій і пов'язаних з імунодефіцитом виявів імунної дизрегуляції, відповідальних за розвиток імунозалежних шляхів формування енцефалопатії у дітей з нейропсихічними синдромами (рис. 5).

Полігенна ГДФЦ-індукована мультисистемна хвороба як форма ураження всього організму

Ще одним суттєвим недоліком суто психіатричного підходу до ведення дітей з нейропсихічними хворобами є недостатня увага до ураження інших органів і систем, крім нервової системи. Біохімічні та імунозалежні механізми ураження, що розвиваються при ГДФЦ, зачіпають не лише ЦНС, а й інші органи [119]. У таких дітей є церебральні та екстрацеребральні клінічні вияви хвороби. Екстрацеребральні симптоми, хоча здебільшого стосуються ураження імунної системи та кишечника, насправді можуть залучати всі органи і системи у варіабельній

манері [45, 57, 86], тобто має місце особлива форма ураження всього організму, яку можна назвати «полігенна ГДФЦ-індукована мультисистемна хвороба».

Полігенна ГДФЦ-індукована мультисистемна хвороба як форма ураження всього організму

- Ураження нервової системи
- Ураження шкіри
- Ураження травної системи
- Ураження легень
- Ураження верхніх дихальних шляхів
- Ураження імунної системи
- Гематологічні аномалії
- Дисплазія сполучної тканини
- Інші симптоми

N. J. Minshew та D. L. Williams визначають аутизм як полігенний нейробіологічний розлад розвитку дитини з мультиорганним ураженням, однак з провідним залученням саме нервової системи [86]. Однак у цьому визначенні закладена систематична помилка. Справді, хвороба у таких дітей має полігенне успадкування, супроводжується мультиорганним ураженням і порушенням нейробіологічного розвитку дитини, однак аутизм як такий є не причиною або суттю полісистемної хвороби, а лише одним із її клінічних виявів. Не можна говорити, що саме психіатричні симптоми хвороби завжди є провідними, а ураження інших органів і систем — другорядним, оскільки співвідношення



Рис. 5. Доступні засоби нейропротекції шляхом блокування реалізації імунозалежних та неімунозалежних механізмів церебрального пошкодження при розвитку інфекційно-індукованої аутоімунної запальної енцефалопатії у дітей з нейропсихічними синдромами в контексті фолат-центричної концепції згідно з доказовою базою: ФНП- α — фактор некрозу пухлини α , CD — кластер диференціювання

тяжкості синдромів у різних дітей суттєво відрізняється. Є пацієнти з ГДФЦ, у яких тяжко уражений кишечник, однак майже немає психіатричних і неврологічних виявів хвороби [45, 112]. Крім того, саме ураження інших органів, а не ЦНС, може визначати прогноз хвороби в деяких клінічних випадках. Наприклад, смерть дитини з РАС може настати внаслідок пневмонії або сепсису через наявність імунодефіциту чи внаслідок гострого панкреатиту або апендициту через розвиток тяжкого імунозапального ураження кишечника [27].

Інтегральна схема патогенезу нейропсихічних хвороб у дітей згідно з фолат-центричною концепцією, що демонструє зв'язки між генетичними, біохімічними, імунологічними та клінічними виявами, наведена на рис. 6.

Наукові концепції персоніфікованого мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнтів

Оскільки у дітей з нейропсихічними синдромами у патогенез хвороби залучено взаємопов'язані ураження геному, метаболізму, імунної системи, нервової системи та багатьох органів і систем,

необхідним є мультидисциплінарний підхід до ведення пацієнта із залученням медичного генетика, клінічного імунолога, дитячого невролога, психіатра та інших спеціалістів. З огляду на те, що кожен пацієнт характеризується унікальною патологічною системою генів і пов'язаними з цим біохімічними та імунологічними порушеннями, неможлива жорстка стандартизація підходів до діагностики і лікування, що обґрунтовує персоніфікований підхід на підставі результатів контрольованих клінічних досліджень. Запропоновано та обґрунтовано два персоніфіковані мультидисциплінарні підходи до ведення дітей з РАС та іншими нейропсихічними синдромами. Історично перший підхід J.J. Bradstreet та співавт. (2010) ґрунтується на аналізі великої групи лабораторних біомаркерів, релевантність яких продемонстрована в клінічних дослідженнях, і таргетній корекції порушень, визначених за біомаркерами (biomarker-guided interventions) [20]. Хоча цей підхід є не цілісним і систематизованим, а певною мірою розрізненим, механістичним та емпіричним, діагностика і терапія вперше, що ґрунтуються на біомаркерах, показали на практиці певні успіхи у лікуванні дітей з раніше

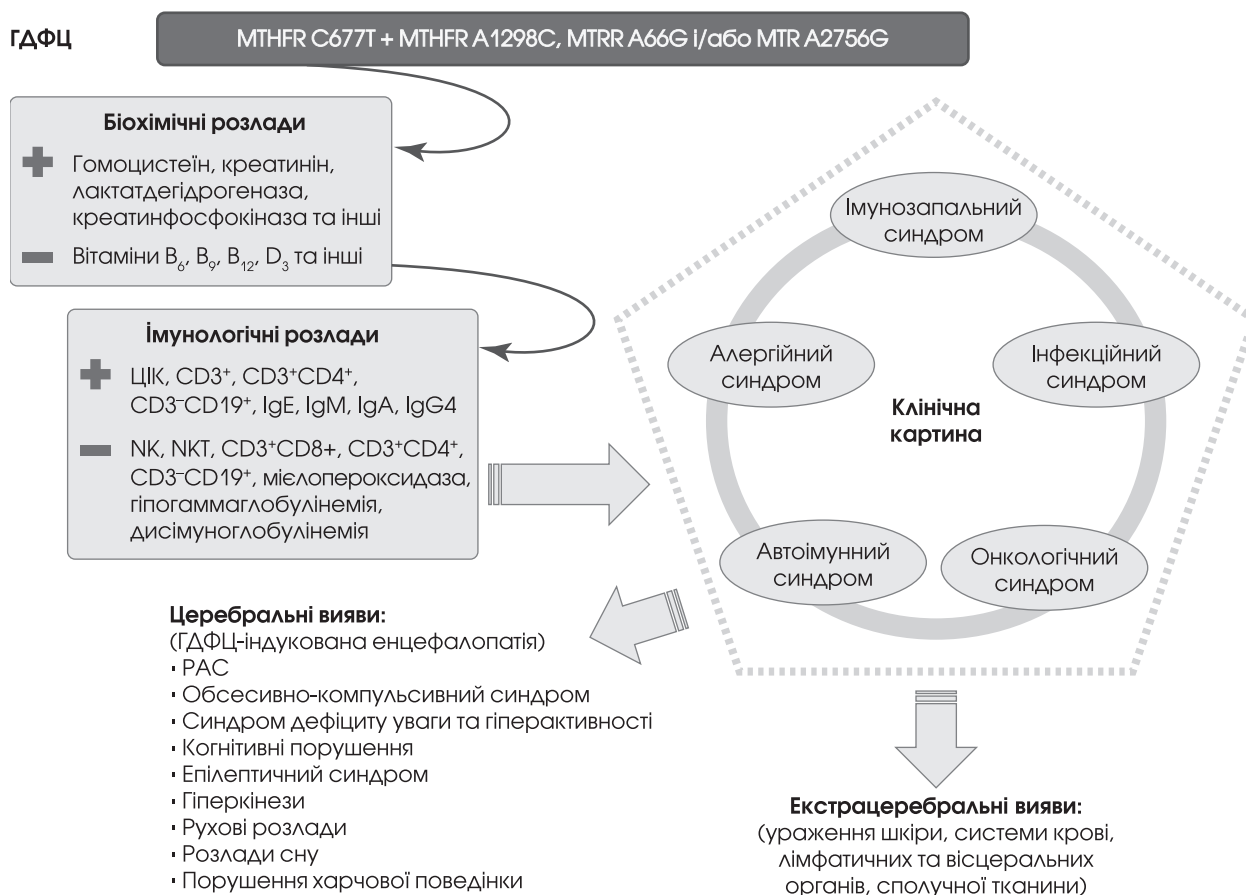


Рис. 6. Інтегральна схема патогенезу нейропсихічних синдромів у дітей згідно з фолат-центричною концепцією, що демонструє зв'язки між генетичними, біохімічними, імунологічними та клінічними виявами при формуванні фенотипу хвороби: ЦІК — циркулюючі імунні комплекси; NK — природний кілер; NKT — природний кілерний Т-лімфоцит; CD — кластер диференціювання

некурабельними нейропсихічними хворобами. Недавно Н. Liu та співавт. продемонстрували широкий діапазон можливостей практичного застосування biomarker-guided strategy у дітей з PAC на прикладі використання сульфарофану [72]. Згодом R. Frye розробив прогресивніший мультидисциплінарний персоналізований підхід під назвою BaS-BiSTOR (collect Baseline data, search for Symptoms, measure Biomarkers, Select Treatment, Observe for Response), який характеризується науковою обґрунтованістю, послідовністю, комплексністю, системністю та етапною стратифікацією підходів до оцінки стану пацієнта і призначення коригувальних препаратів [40, 42]. Цей протокол стосується всіх форм PAC у дітей, окреслюючи лише загальні принципи діагностики хвороби та клінічного ведення пацієнта. З метою вдосконалення рекомендацій щодо конкретних субтипів нейропсихічних синдромів у дітей запропоновано вдосконалений персоналізований мультидисциплінарний підхід до клінічного ведення пацієнтів з PAC і нейропсихічними виявами, асоційованими з ГДФЦ, під назвою GBINS (Genetic-Biochemical-Immunological-Neurological-Symptomatic evaluation). Цей підхід передбачає послідовність оцінки стану пацієнта і подальшого призначення коригувальної терапії згідно з науковими доказами. Згідно з цим підходом спочатку досліджують патологічну систему генів (genetic status), на підставі отриманих результатів визначають індивідуальний обсяг біохімічних тестів, що характеризують специфічні метаболічні порушення, індуковані мутаціями/поліморфізмами в геномі (biochemical status). Ідентифікація індивідуального

профілю біохімічних порушень обґрунтовує необхідність оцінки імунного статусу для діагностики ГДФЦ-індукованого імунodefіциту та імунної дизрегуляції з вивченням чотирьох основних імунозалежних механізмів ураження ЦНС (immunological status). Отримані генетичні, біохімічні, імунологічні, мікробіологічні та ревматологічні результати полегшують оцінку клініко-нейровізуалізаційних даних при діагностиці інфекційно-індукованої автоімунної запальної енцефалопатії (neurological status). Останнім етапом є комплексна оцінка ураження організму в цілому з аналізом усіх наявних симптомів хвороби, пов'язаних з мультисистемним ураженням організму дитини (symptomatic status).

Висновки

Результати недавніх генетичних, біохімічних, імунологічних, мікробіологічних, імунобіохімічних і нейроімунологічних клінічних досліджень дають підставу переглянути усталені наукові погляди на природу нейропсихічних синдромів у дітей та вказують на нові потенційно корисні діагностичні біомаркери і точки застосування дії терапевтичних втручань. Успішна апробація в клінічній практиці персоналізованих мультидисциплінарних стратегій діагностики і лікування, що ґрунтуються на доказах, дасть змогу здійснити в найближчому майбутньому прорив у клінічному веденні дітей з тяжкими порушеннями психіки, що не лише забезпечить можливість одужання від прогностично несприятливого і нині некурабельного нейропсихічного розладу, а й сприятиме зупинці епідемії нейропсихічних синдромів у сучасній дитячій популяції.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Мальцев Д. В. Нейрорадіологічні ознаки енцефалопатії у дітей з розладами спектру аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу // Укр. неврол. журн. — 2021. — № 3. — С. 16—30.
2. Мальцев Д. В. Оцінка маркерів запалення та нейронального пошкодження у пацієнтів з розладами спектру аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу // Імунологія та алергологія: наука і практика. — 2021. — № 3. — С. 31—39.
3. Мальцев Д. В. Результати вивчення мікробного спектру у дітей з розладами спектру аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу // Чоловіче здоров'я. Гендерна медицина. — 2021. — № 2. — С. 26—39.
4. Мальцев Д. В. Результати оцінки імунного статусу у дітей з розладами спектру аутизму: імунodefіцит, асоційований з генетичним дефіцитом фолатного циклу. Імунологія та алергологія: наука і практика. — 2021. — № 4. — С. 5—23.
5. Мальцев Д. В. Результати пошуку лабораторних ознак автоімунних реакцій до мозкових та позамозкових автоантигенів у дітей з розладами спектру аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу // Medical Science of Ukraine. — 2021. — № 3. — С. 22—37.
6. Мальцев Д. В. Результати ретроспективного аналізу застосування нормального внутрішньовенного імунoglobulinу людини у високій дозі для лікування імунозалежної енцефалопатії з клінічною картиною розладів аутистичного спектра в дітей з генетичним дефіцитом фолатного циклу // Міжнар. неврол. журн. — 2021. — № 8. — С. 31—43.
7. Asogwa K., Buabeng K., Kaur A. Psychosis in a 15-year-old female with herpes simplex encephalitis in a background of mannose-binding lectin deficiency // Case Rep. Psychiatry. — 2017. — Vol. 2017. — 1429847. doi: 10.1155/2017/1429847.
8. Aydin S. Z., Atagunduz P., Inanc N. et al. Mannose binding lectin levels in spondyloarthropathies // J. Rheumatol. — 2007. — Vol. 34(10). — P. 2075—2077.
9. Azhari A., Azizan F., Esposito G. A systematic review of gut-immune-brain mechanisms in Autism Spectrum Disorder // Dev. Psychobiol. — 2019. — Vol. 61(5). — P. 752—771. doi: 10.1002/dev.21803.
10. Badiga S., Johanning G. L., Macaluso M. et al. A lower degree of PBMC L1 methylation in women with lower folate status may explain the MTHFR C677T polymorphism associated higher risk of CIN in the US post folic acid fortification era // PLoS One. — 2014. — Vol. 9(10). — e110093.
11. Bagheri-Hosseinabadi Z., Imani D., Yousefi H., Abbasifard M. MTHFR gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on 16 studies // Clin. Rheumatol. — 2020. — Vol. 39(8). — P. 2267—2279.

12. Baj J., Sitarz E., Forma A. et al. Alterations in the nervous system and gut microbiota after beta-hemolytic Streptococcus group A infection-characteristics and diagnostic criteria of PANDAS recognition // *Int. J. Mol. Sci.* — 2020. — Vol. 21 (4). — P. 1476. doi: 10.3390/ijms21041476.
13. Belardo A., Gevi F., Zolla L. The concomitant lower concentrations of vitamins B6, B9 and B12 may cause methylation deficiency in autistic children // *J. Nutr. Biochem.* — 2019. — Vol. 70. — P. 38—46. doi: 10.1016/j.jnutbio.2019.04.004.
14. Binstock T. Intra-monocyte pathogens delineate autism subgroups // *Med. Hypotheses.* — 2001. — Vol. 56 (4). — P. 523—531.
15. Birbian N., Singh J., Jindal S. K. et al. Association of the wild-type A/A genotype of MBL2 codon 54 with asthma in a North Indian population // *Dis. Markers.* — 2012. — Vol. 32 (5). — P. 301—308.
16. Bjørklund G., Doşa M. D., Maes M. et al. The impact of glutathione metabolism in autism spectrum disorder // *Pharmacol. Res.* — 2021. — Vol. 166. — P. 105437.
17. Borges M. C., Hartwig F. P., Oliveira I. O., Horta B. L. Is there a causal role for homocysteine concentration in blood pressure? A Mendelian randomization study // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2016. — Vol. 103 (1). — P. 39—49. doi: 10.3945/ajcn.115.116038.
18. Bouboulis D. A., Mast P. A. Infection-induced autoimmune encephalopathy: treatment with intravenous immune globulin therapy. A Report of six patients // *Int. J. Neurol. Res.* — 2016. — Vol. 2. — P. 256—258.
19. Boughrara W., Aberkane M., Fodil M. et al. Impact of MTHFR rs1801133, MTHFR rs1801131 and ABCB1 rs1045642 polymorphisms with increased susceptibility of rheumatoid arthritis in the West Algerian population: A case-control study // *Acta Reumatol. Port.* — 2015. — Vol. 40 (4). — P. 363—371.
20. Bradstreet J. J., Smith S., Baral M., Rossignol D. A. Biomarker-guided interventions of clinically relevant conditions associated with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder // *Altern. Med. Rev.* — 2010. — 15 (1). — P. 15—32.
21. Brimberg L., Sadiq A., Gregersen P. K., Diamond B. Brain-reactive IgG correlates with autoimmunity in mothers of a child with an autism spectrum disorder // *Mol. Psychiatry.* — 2013. — Vol. 18 (11). — P. 1171—1177. doi: 10.1038/mp.2013.101.
22. Cabanlit M., Wills S., Goines P. et al. Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2007. — Vol. 107. — P. 92—103.
23. Cakir J., Frye R. E., Walker S. J. The lifetime social cost of autism: 1990—2029 // *Res. Autism Spectr. Disord.* — 2020. — Vol. 72. — P. 101502. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2019.101502>.
24. Cao L. H., He H. J., Zhao Y. Y. et al. Food allergy-induced autism-like behavior is associated with gut microbiota and brain mTOR signaling // *J. Asthma Allergy.* — 2022. — Vol. 15. — P. 645—664.
25. Careaga M., Rogers S., Hansen R. L. et al. Immune endophenotypes in children with autism spectrum disorder // *Biol. Psychiatry.* — 2017. — Vol. 81. — P. 434—441.
26. Carlus S. J., Abdallah A. M., Bhaskar L. V. et al. The MTHFR C677T polymorphism is associated with mitral valve rheumatic heart disease // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2016. — Vol. 20 (1). — P. 109—114.
27. Catalá-López F., Hutton B., Page M. J. et al. Mortality in persons with autism spectrum disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis // *JAMA.* — 2022. — Vol. 176 (4). — P. e216401.
28. Chen F., Wen T., Lv Q., Liu F. Associations between folate metabolism enzyme polymorphisms and lung cancer: a meta-analysis // *Nutr. Cancer.* — 2020. — Vol. 72 (7). — P. 1211—1218.
29. Chen H., Yang X., Lu M. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in China: a systematic review and meta-analysis // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2016. — Vol. 293 (2). — P. 283—290.
30. Chen L., Shi X. J., Liu H. et al. Oxidative stress marker aberrations in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of 87 studies (N=9109) // *Transl. Psychiatry.* — 2021. — Vol. 11 (1). — P. 15.
31. Chen N., Zhang X., Zheng K. et al. Increased risk of group B Streptococcus causing meningitis in infants with mannose-binding lectin deficiency // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2019. — Vol. 25 (3). — P. 384.e1—384.e3.
32. Christiansen O. B., Kilpatrick D. C., Souter V. et al. Mannan-binding lectin deficiency is associated with unexplained recurrent miscarriage // *Scand. J. Immunol.* — 1999. — Vol. 49 (2). — P. 193—196.
33. Crawley J. N., Heyer W. D., LaSalle J. M. Autism and cancer share risk genes, pathways, and drug targets // *Trends Genet.* — 2016. — Vol. 32 (3). — P. 139—146.
34. Deepmala Slattery J., Kumar N., Delhey L. et al. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review // *Neurosci Biobehav. Rev.* — 2015. — Vol. 55. — P. 294—321.
35. Dimitroulas T., Sandoo A., Hodson J. et al. Associations between asymmetric dimethylarginine, homocysteine, and the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism (rs1801133) in rheumatoid arthritis // *Scand. J. Rheumatol.* — 2016. — Vol. 45 (4). — P. 267—273.
36. El-Hadidy M. A., Abdeen H. M., Abd El-Aziz S. M., Al-Harras M. MTHFR gene polymorphism and age of onset of schizophrenia and bipolar disorder // *Biomed. Res. Int.* — 2014. — Vol. 2014. — P. 18483.
37. Fiorentino M., Sapone A., Senger S. et al. Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders // *Mol. Autism.* — 2016. — Vol. 7. — P. 49.
38. Foldager L., Köhler O., Steffensen R. et al. Bipolar and panic disorders may be associated with hereditary defects in the innate immune system // *J. Affect. Disord.* — 2014. — Vol. 164. — P. 148—154.
39. Frustaci A., Neri M., Cesario A. et al. Oxidative stress-related biomarkers in autism: systematic review and meta-analyses // *Free Radic. Biol. Med.* — 2012. — Vol. 52 (10). — P. 2128—2141.
40. Frye R. E. A Personalized multidisciplinary approach to evaluating and treating autism spectrum disorder // *J. Pers. Med.* — 2022. — Vol. 12 (3). — P. 464. doi: 10.3390/jpm12030464.
41. Frye R. E. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder: unique abnormalities and targeted treatments // *Semin. Pediatr. Neurol.* — 2020. — Vol. 35. — P. 100829.
42. Frye R. E., Rose S., Boles R. G., Rossignol D. A. A personalized approach to evaluating and treating autism spectrum disorder // *J. Pers. Med.* — 2022. — Vol. 12 (2). — P. 147.
43. Frye R. E., Rossignol D. A. Treatments for biomedical abnormalities associated with autism spectrum disorder // *Front. Pediatr.* — 2014. — Vol. 2. — P. 66. doi: 10.3389/fped.2014.00066.
44. Frye R. E., Sequeira J. M., Quadros E. V. et al. Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder // *Mol. Psychiatry.* — 2013. — Vol. 18 (3). — P. 369—381.
45. Furlano R. I., Anthony A., Day R. et al. Colonic CD8 and gamma delta T-cell infiltration with epithelial damage in children with autism // *J. Pediatr.* — 2001. — Vol. 138 (3). — P. 366—372.
46. Ghaziuddin M., Al-Khouri I., Ghoziuddin N. Autistic symptoms following herpes encephalitis // *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 11 (3). — P. 142—146.
47. Glesse N., Monticelo O. A., Mattevi V. S. et al. Association of mannose-binding lectin 2 gene polymorphic variants with susceptibility and clinical progression in systemic lupus erythematosus // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 29 (6). — P. 983—990.
48. González-Toro M. C., Jadraque-Rodríguez R., Sempere-Pérez Á. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: two paediatric cases // *Rev. Neurol.* — 2013. — Vol. 57 (11). — P. 504—508.
49. Guo B. Q., Li H. B., Ding S. B. et al. Blood homocysteine levels in children with autism spectrum disorder: An updated systematic review and meta-analysis // *Psychiatry Res.* — 2020. — Vol. 291. — P. 113283. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113283.
50. Haghirri R., Mashayekhi F., Bidabadi E., Salehi Z. Analysis of methionine synthase (rs1805087) gene polymorphism in autism patients in Northern Iran // *Acta Neurobiol. Exp. (Wars).* — 2016. — Vol. 76 (4). — P. 318—323.
51. Harberts E., Yao K., Wohler J. E. et al. Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2011. — Vol. 108 (33). — P. 13734—13739. doi: 10.1073/pnas.1105143108.
52. Hardan A. Y., Fung L. K., Frazier T. et al. A proton spectroscopy study of white matter in children with autism // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 2016. — Vol. 66. — P. 48—53.
53. Henske E. P., Jóźwiak S., Kingswood J. C., Sampson J. R., Thiele E. A. Tuberosclerosis complex // *Nat. Rev. Dis. Primers.* — 2016. — Vol. 2. — P. 16035. doi: 10.1038/nrdp.2016.35.
54. Heuer L., Ashwood P., Schauer J. et al. Reduced levels of immunoglobulin in children with autism correlates with behavioral symptoms // *Autism. Res.* — 2008. — Vol. 1 (5). — P. 275—283.
55. Horiuchi F., Yoshino Y., Kumon H. et al. Identification of aberrant innate and adaptive immunity based on changes in global gene expression in the blood of adults with autism spectrum disorder // *J. Neuroinflammation.* — 2021. — Vol. 18 (1). — P. 102.
56. Hughes H. K., Ashwood P. Anti-Candida albicans IgG antibodies in children with autism spectrum disorders // *Front. Psychiatry.* — 2018. — Vol. 26 (9). — P. 627. doi: 10.3389/fpsy.2018.00627.
57. Hughes H. K., Ko E. M., Rose D., Ashwood P. Immune dysfunction and autoimmunity as pathological mechanisms in autism spectrum disorders // *Front. Cell. Neurosci.* — 2018. — Vol. 12. — P. 405.

58. Isung J., Williams K., Isomura K. et al. Association of primary humoral immunodeficiencies with psychiatric disorders and suicidal behavior and the role of autoimmune diseases // *JAMA. — Psychiatry.* — 2020. — Vol. 77 (11). — P. 1147—1154.
59. James S. J., Melnyk S., Jernigan S. et al. Metabolic endophenotype and related genetic types are associated with oxidative stress in children with autism // *Am. J. Med. — Genet B Neuropsychiatr Genet.* — 2006. — Vol. 41B (8). — P. 947—956.
60. Jin Z., Ji Z., Hu J. Mannose-binding lectin gene site mutations and the susceptibility of rheumatic heart disease // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* — 2001. — Vol. 81 (21). — P. 1284—1286.
61. Jyonouchi H., Geng L., Streck D. L., Toruner G. A. Immunological characterization and transcription profiling of peripheral blood (PB) monocytes in children with autism spectrum disorders (ASD) and specific polysaccharide antibody deficiency (SPAD): case study // *J. Neuroinflammation.* — 2012. — Vol. 9. — 4.
62. Kern J.K., Geier D.A., Mehta J.A. et al. Mercury as a hapten: A review of the role of toxicant-induced brain autoantibodies in autism and possible treatment considerations // *J. Trace Elem. Med. Biol.* — 2020. — Vol. 62. — 126504.
63. Kong X., Liu J., Cetinbas M. et al. New and preliminary evidence on altered oral and gut microbiota in individuals with Autism Spectrum Disorder (ASD): Implications for ASD diagnosis and subtyping based on microbial biomarkers // *Nutrients.* — 2019. — Vol. 11 (9). — 2128. doi: 10.3390/nu11092128.
64. Kovacs M., Papp M., Lakatos P.L. et al. Low mannose-binding lectin (MBL) is associated with paediatric inflammatory bowel diseases and ileal involvement in patients with Crohn disease // *J. Crohns Colitis.* — 2013. — Vol. 7 (2). — P. 134—141.
65. Kuhn M., Grave S., Bransfield R., Harris S. Long term antibiotic therapy may be an effective treatment for children co-morbid with Lyme disease and autism spectrum disorder // *Med. Hypotheses.* — 2012. — Vol. 78 (5). — P. 606—615.
66. Lecointe D., Fabre M., Habes D. et al. Macrophage activation syndrome in primary human herpes virus-6 infection: a rare condition after liver transplantation in infants // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 2000. — Vol. 24 (12). — P. 1227—1228.
67. Ledda C., Cannizzaro E., Lovreglio P. et al. Exposure to toxic heavy metals can influence homocysteine metabolism? // *Antioxidants (Basel).* — 2019. — Vol. 9 (1). — P. 30.
68. Li C., Yichao J., Jiaxin L. et al. Methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphism and risk of chronic myelogenous leukemia: a meta-analysis // *J. BUON.* — 2015. — Vol. 20 (6). — P. 1534—1545.
69. Li M., Tang Y., Zhao E. Y. et al. Relationship between MTHFR gene polymorphism and susceptibility to bronchial asthma and glucocorticoid efficacy in children // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* — 2021. — Vol. 23 (8). — P. 802—808.
70. Li Y., Qiu S., Shi J. et al. Association between MTHFR C677T/A1298C and susceptibility to autism spectrum disorders: a meta-analysis // *BMC Pediatr.* — 2020. — Vol. 20 (1). — 449.
71. Li Ye., Viscidi R. P., Kannan G. et al. Chronic *Toxoplasma gondii* infection induces anti-n-methyl-d-aspartate receptor autoantibodies and associated behavioral changes and neuropathology // *Infect. Immun.* — 2018. — Vol. 86 (10). — e00398—18.
72. Liu H., Talalay P., Fahey J. W. Biomarker-guided strategy for treatment of Autism Spectrum Disorder (ASD) // *CNS Neurol. Disord Drug Targets.* — 2016. — Vol. 15 (5). — P. 602—613.
73. Luleyp H. U., Onatoglu D., Yilmaz M. B. et al. Association between pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections disease and tumor necrosis factor- α gene-308 g/a, -850 c/t polymorphisms in 4—12-year-old children in Adana/Turkey // *Indian J. Hum. Genet.* — 2013. — Vol. 19 (2). — P. 196—201. doi: 10.4103/0971-6866.116116.
74. Lv M. N., Zhang H., Shu Y. et al. The neonatal levels of TSB, NSE and CK-BB in autism spectrum disorder from Southern China // *Transl. Neurosci.* — 2016. — Vol. 7 (1). — P. 6—11.
75. Madsen H. O., Videm V., Svejgaard A. et al. Association of mannose-binding-lectin deficiency with severe atherosclerosis // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 959—960.
76. Maenner M. J., Shaw K. A., Baio J. et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2016 // *MMWR Surveill. Summ.* — 2020. — Vol. 69. — P. 1—12.
77. Maltsev D., Natrus L. The effectiveness of infliximab in autism spectrum disorders associated with folate cycle genetic deficiency // *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychologythis.* — 2020. — Vol 11 (3). — P. 583—594.
78. Maltsev D. V. Efficacy of rituximab in autism spectrum disorders associated with genetic folate cycle deficiency with signs of anti-neuronal autoimmunity // *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychologythis.* — 2021. — Vol. 12 (3). — P. 472—486.
79. Maltsev D. V. Features of folate cycle disorders in children with ASD // *Bangladesh Journal of Medical Science.* — 2020. — Vol. 19 (4). — P. 737—742. doi: <https://doi.org/10.3329/bjms.v19i4.46634>.
80. Maltsev D. V., Stefanyshyn V. M. Efficacy of combined immunotherapy with propes and inflamafertin in selective deficiency of NK and NKT cells in children with autism spectrum disorders associated with genetic deficiency of the folate cycle // *Current Pediatric Research.* — 2021. — Vol. 25 (4). — P. 536—540.
81. Mao N., Chen J., Wang J. et al. Correlations of Methylene tetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism and Genomic D. N. A. Hypomethylation Level with Ankylosing Spondylitis // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* — 2020. — Vol. 42 (3). — P. 307—312.
82. Marseglia L. M., Nicotera A., Salpietro V. et al. Hyperhomocysteinemia and MTHFR polymorphisms as antenatal risk factors of white matter abnormalities in two cohorts of late preterm and full term newborns // *Oxid. Med. Cell. Longev.* — 2015. — Vol. 2015. — 543134. doi: 10.1155/2015/543134.
83. Masi A., Quintana D. S., Glozier N. et al. Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis // *Mol. Psychiatry.* — 2015. — Vol. 20 (4). — P. 440—446.
84. Mauracher A., Gujer E., Bachmann L. M. Patterns of Immune Dysregulation in Primary Immunodeficiencies: A Systematic Review // *J. Allergy Clin. Immunol. — Pract.* — 2021. — Vol. 9 (2). — P. 792—802. doi: 10.1016/j.jaip.2020.10.057.
85. McDougle C. J., Landino S. M., Vahabzadeh A. et al. Toward an immune-mediated subtype of autism spectrum disorder // *Brain Res.* — 2015. — Vol. 1617. — P. 72—92.
86. Minshew N. J., Williams D. L. The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization // *Arch. Neurol.* — 2007. — Vol. 64 (7). — P. 945—950.
87. Mohammad N. S., Shruti P. S., Bharathi V. et al. Clinical utility of folate pathway genetic polymorphisms in the diagnosis of autism spectrum disorders // *Psychiatr. Genet.* — 2016. — Vol. 26 (6). — P. 281—286. doi: 10.1097/YPG.000000000000152.
88. Molina-López J., Leiva-García B., Planells E., Planells P. Food selectivity, nutritional inadequacies, and mealtime behavioral problems in children with autism spectrum disorder compared to neurotypical children // *Int. J. Eat Disord.* — 2021. — Oct 27. Online ahead of print. doi: 10.1002/eat.23631.
89. Moll S., Varga E. A. Homocysteine and MTHFR Mutations // *Circulation.* — 2015. — Vol. 132 (1). — P. e6—9.
90. Monge-Galindo L., Pérez-Delgado R., López-Pisón J. et al. Mesial temporal sclerosis in paediatrics: its clinical spectrum. Our experience gained over a 19-year period // *Rev. Neurol.* — 2010. — Vol. 50 (6). — P. 341—348.
91. Mostafa G. A., El-Sherif D. F., Al-Ayadhi L. Y. et al. Systemic autoantibodies in children with autism // *J. Neuroimmunol.* — 2014. — Vol. 272 (1—2). — P. 94—98.
92. Mpoulimari I., Zintzaras E. Synthesis of genetic association studies on autism spectrum disorders using a genetic model-free approach // *Psychiatr Genet.* — 2022. — Vol. 32 (3). — P. 91—104.
93. Naghibalhossaini F., Ehyakonandeh H., Nikseresht A., Kamali E. Association between MTHFR genetic variants and multiple sclerosis in a Southern Iranian Population // *Int. J. Mol. Cell. Med.* — 2015. — Vol. 4 (2). — P. 87—93.
94. Nayeri T., Sarvi S., Moosazadeh M. et al. Relationship between toxoplasmosis and autism: A systematic review and meta-analysis // *Microb. Pathog.* — 2020. — Vol. 147. — 104434.
95. Nicolson G. L., Gan R., Nicolson N. L., Haier J. Evidence for *Mycoplasma* spp., *Chlamydia pneumoniae*, and human herpes virus-6 coinfections in the blood of patients with autistic spectrum disorders // *J. Neurosci Res.* — 2007. — Vol. 85 (5). — P. 1143—1148.
96. Nishihara R. M., Utiyama S. R., Oliveira N. P., Messias-Reason I. J. Mannan-binding lectin deficiency increases the risk of recurrent infections in children with Down's syndrome // *Hum. Immunol.* — 2010. — Vol. 71 (1). — P. 63—66. doi: 10.1016/j.humimm.2009.09.361.
97. O'Halloran L., Coey P., Wilson C. Suicidality in autistic youth: A systematic review and meta-analysis // *Clin. Psychol. Rev.* — 2022. — Vol. 93. — 102144.
98. Ohlenschlaeger T., Garred P., Madsen H. O., Jacobsen S. Mannose-binding lectin variant alleles and the risk of arterial thrombosis in systemic lupus erythematosus // *New Eng. J. Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 260—267. doi: 10.1056/NEJMoA033122.
99. Pavone V., Praticò A. D., Parano E. et al. Spine and brain malformations in a patient obligate carrier of MTHFR with autism and mental retardation // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2012. — Vol. 114 (9). — P. 1280—1282.

100. Peerbooms O.L., van Os J., Drukker M. et al. Meta-analysis of MTHFR gene variants in schizophrenia, bipolar disorder and unipolar depressive disorder: evidence for a common genetic vulnerability? // *Brain. Behav. Immun.* — 2011. — Vol. 25 (8). — P. 1530—1543.
101. Peng Q., Lao X., Huang X. et al. The M.T.H.FR C677T polymorphism contributes to increased risk of Alzheimer's disease: evidence based on 40 case-control studies // *Neurosci. Lett.* — 2015. — Vol. 586. — P. 36—42.
102. Perlmutter S.J., Leitman S.F., Garvey M.A. et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood // *Lancet.* — 1999. — Vol. 354 (9185). — P. 1153—1158.
103. Pinillos-Pisón R., Llorente-Cereza M.T., López-Pisón J. Congenital infection by cytomegalovirus. A review of our 18 years' experience of diagnoses // *Rev. Neurol.* — 2009. — Vol. 48 (7). — P. 349—353.
104. Promthet S., Pientong C., Ekakalsananan T. et al. Risk factors for rectal cancer and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in a population in Northeast Thailand // *Asian. Pac. J. Cancer Prev.* — 2012. — Vol. 13 (8). — P. 4017—4023.
105. Pu D., Shen Y., Wu J. Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis // *Autism Res.* — 2013. — Vol. 6 (5). — P. 384—392.
106. Qi X., Sun X., Xu J. et al. Associations between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and hepatocellular carcinoma risk in Chinese population // *Tumour. Biol.* — 2014. — Vol. 35 (3). — P. 1757—1762.
107. Rai V. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism with autism: evidence of genetic susceptibility // *Metab. Brain Dis.* — 2016. — Vol. 31 (4). — P. 727—735. doi: 10.1007/s11011-016-9815-0.
108. Rai V., Yadav U., Kumar P. et al. Maternal methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and down syndrome risk: a meta-analysis from 34 studies // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9 (9). — e108552. doi: 10.1371/journal.pone.0108552.
109. Rossignol D.A., Frye R.E. The effectiveness of cobalamin (B12) treatment for autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis // *J. Pers. Med.* — 2021. — Vol. 11 (8). — P. 784.
110. Rossignol D.A., Frye R.E. Cerebral folate deficiency, folate receptor alpha autoantibodies and leucovorin (folinic acid) treatment in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis // *J. Pers. Med.* — 2021. — Vol. 11 (11). — 1141.
111. Rossignol D.A., Frye R.E. A systematic review and meta-analysis of immunoglobulin G abnormalities and the therapeutic use of intravenous immunoglobulins (IVIG) in autism spectrum disorder // *J. Pers. Med.* — 2021. — Vol. 11 (6). — 488.
112. Russo A.J., Krigsman A., Jepson B., Wakefield A. Low serum myeloperoxidase in autistic children with gastrointestinal disease // *Clinical and Experimental Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 2. — P. 85—94. doi: 10.2147/ceg.s6051.
113. Sadeghiyeh T., Dastgheib S.A., Mirzaee-Khoramabadi K. et al. Association of MTHFR 677C>T and 1298A>C polymorphisms with susceptibility to autism: A systematic review and meta-analysis // *Asian J. Psychiatr.* — 2019. — Vol. 46. — P. 54—61.
114. Saevarsdottir S., Vikingsdottir T., Vikingsson A. et al. Low mannose binding lectin predicts poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis. A prospective study // *J. Rheumatol.* — 2001. — Vol. 28 (4). — P. 728—734.
115. Saghazadeh A., Ataieina B., Keynejad K. A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: Effects of age, gender, and latitude // *J. Psychiatr. Res.* — 2019. — Vol. 115. — P. 90—102. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.05.019.
116. Sakamoto A., Moriuchi H., Matsuzaki J. et al. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in children with autism spectrum disorder but no other major neurologic deficit // *Brain. Dev.* — 2015. — Vol. 37 (2). — P. 200—205.
117. Singh A., Pandey S., Pandey L.K., Saxena A.K. In human alleles specific variation of MTHFR C677T and A1298C associated «risk factor» for the development of ovarian cancer // *J. Exp. Ther. Oncol.* — 2015. — Vol. 11 (1). — P. 67—70.
118. Singh V.K., Warren R.P., Odell J.D. et al. Antibodies to myelin basic protein in children with autistic behavior // *Brain. Behav. Immun.* — 1993. — Vol. 7 (1). — P. 97—103.
119. Slingsby B., Yatchmink Y., Goldberg A. Typical skin injuries in children with autism spectrum disorder // *Clin. Pediatr. (Phila).* — 2017. — Vol. 56 (10). — P. 942—946.
120. Snider L.A., Lougee L., Slattery M. et al. Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders // *Biol. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 57 (7). — P. 788—792. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.12.035.
121. Swierczko A.S., Szala A., Sawicki S. et al. Mannose-Binding Lectin (MBL) and MBL-associated serine protease-2 (MASP-2) in women with malignant and benign ovarian tumours // *Cancer Immunol. Immunother.* — 2014. — Vol. 63 (11). — P. 1129—1140.
122. Theoharides T.C. Is a subtype of autism an allergy of the brain? // *Clin. Ther.* — 2013. — Vol. 35 (5). — P. 584—591.
123. Theoharides T.C., Tsilioni I., Patel A.B., Doyle R. Atopic diseases and inflammation of the brain in the pathogenesis of autism spectrum disorders // *Transl. Psychiatry.* — 2016. — Vol. 6 (6). — P. e844.
124. Thom R.P., Keary C.J., Palumbo M.L. et al. Beyond the brain: A multi-system inflammatory subtype of autism spectrum disorder // *Psychopharmacology (Berl).* — 2019. — Vol. 236 (10). — P. 3045—3061. doi: 10.1007/s00213-019-05280-6.
125. Tick B., Bolton P., Happé F. et al. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies // *J. Child Psychol Psychiatry.* — 2016. — Vol. 57 (5). — P. 585—595.
126. Valayi S., Eftekharian M.M., Taheri M., Alikhani M.Y. Evaluation of antibodies to cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in patients with autism spectrum disorder // *Hum. Antibodies.* — 2017. — Vol. 26 (3). — P. 165—169. doi: 10.3233/HAB-180335.
127. Venâncio P., Brito M.J., Pereira G., Vieira J.P. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with positive serum antithyroid antibodies, IgM antibodies against mycoplasma pneumoniae and human herpesvirus 7 PCR in the CSF // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2014. — Vol. 33 (8). — P. 882—883.
128. Wan L., Li Y., Zhang Z., Sun Z. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases // *Transl. Psychiatry.* — 2018. — Vol. 8 (1). — 242.
129. Wang T., Zhang H.P., Zhang X. et al. Is folate status a risk factor for asthma or other allergic diseases? // *Allergy Asthma Immunol. Res.* — 2015. — Vol. 7 (6). — P. 538—546.
130. Wang Y., Yang H., Duan G. et al. MTHFR gene A1298C polymorphisms are associated with breast cancer risk among Chinese population: evidence based on an updated cumulative meta-analysis // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2015. — Vol. 8 (11). — P. 20146—20156. PMID: 26884927.
131. Wang Z., Ding R., Wang J. et al. The association between vitamin D status and Autism Spectrum Disorder (ASD): A Systematic Review And Meta-Analysis // *Nutrients.* — 2021. — Vol. 13 (1). — e86. 9. doi: 10.3390/nu13010086.
132. Warren R.P., Margaretten N.C., Foster A. Reduced natural killer cell activity in autism // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psycho.* — 1987. — Vol. 26. — P. 333—335.
133. Warren R.P., Yonk L.J., Burger R.A. et al. Deficiency of suppressor inducer T cells in autism // *Immunol. Invest.* — 1990. — Vol. 19. — P. 245—251.
134. Whiteley P., Marlow B., Kapoor R.R. et al. Autoimmune encephalitis and autism spectrum disorder // *Front Psychiatry.* — 2021. — Vol. 12. — 775017. https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.775017.
135. Wipfler P., Dunn N., Beiki O. et al. The viral hypothesis of mesial temporal lobe epilepsy — is Human Herpes Virus-6 the missing link? A systematic review and meta-analysis // *Seizure.* — 2018. — Vol. 54. — P. 33—40.
136. Xu G., Snetselaar L.G., Jing J. et al. Association of food allergy and other allergic conditions with autism spectrum disorder in children // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* — 2019. — Vol. 15. — P. 84.
137. Yang Y., Luo Y., Yuan J. et al. Association between maternal, fetal and paternal MTHFR gene C677T and A1298C polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: a comprehensive evaluation // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2016. — Vol. 293 (6). — P. 1197—1211. doi: 10.1007/s00404-015-3944-2.
138. Yektaş Ç., Alpay M., Tufan A.E. et al. Comparison of serum B₁₂, folate and homocysteine concentrations in children with autism spectrum disorder or attention deficit hyperactivity disorder and healthy controls // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* — 2019. — Vol. 15. — P. 2213—2219.
139. Yigit S., Inanir A., Tural S. et al. The effect of IL-4 and MTHFR gene variants in ankylosing spondylitis // *Z. Rheumatol.* — 2015. — Vol. 74 (1). — P. 60—66. doi: 10.1007/s00393-014-1403-2.
140. Yu Y., Huang J., Chen X. et al. Efficacy and safety of diet therapies in children with autism spectrum disorder: a systematic literature review and meta-analysis // *Front Neurol.* — 2022. — Vol. 13. — 844117.
141. Zheng Z., Zheng P., Zou X. Association between schizophrenia and autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis // *Autism Res.* — 2018. — Vol. 11 (8). — P. 1110—1119.
142. Zheng Z., Zheng P., Zou X. et al. Peripheral blood S100B levels in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis // *J. Autism. Dev. Disord.* — 2021. — Vol. 51 (8). — P. 2569—2577. doi: 10.1007/s10803-020-04710-1.

D. V. MALTSEV

Institute of Experimental and Clinical Medicine of Bogomolets National Medical University, Kyiv

The folate-centric concept of pathogenesis and GBINC personalized multidisciplinary approach to the clinical management of children with neuropsychiatric syndromes. Review

Solving the problem of children's neuropsychiatric diseases is a priority task of modern medicine. The latest scientific achievements in the field of genetics, molecular biology and immunology, which demonstrate biochemical and immune-dependent ways of formation of human neuropsychiatric disorders, shed light on the mechanisms of brain damage in children with ASD. These research give reason for optimism about overcoming this severe psychiatric pathology in the future thanks to the implementation of genetic, biochemical and immunodiagnostic approaches, as well as metabolic and immunotherapeutic interventions with neuroprotective effects. Currently, the folate-centric concept of polygenic inheritance of predisposition to the development of neuropsychiatric syndromes in children with multisystem damage has been established. Biochemical and immune-dependent (infectious, autoimmune, immunoinflammatory, and allergic) pathways of microbe-induced autoimmune inflammatory encephalopathy with neuropsychiatric clinical manifestations are discussed in the context of the folate-centric concept. Taking into account the new data, two personalized multidisciplinary approaches to the management of children with ASD and other neuropsychiatric syndromes are proposed. The first approach of J. J. Bradstreet et al. (2010) is based on the empirical analysis of a large group of laboratory biomarkers, the relevance of which has been demonstrated in clinical studies, and the targeted correction of abnormalities identified by biomarkers (so-called biomarker-guided interventions). In 2022, Frye R. developed a multidisciplinary personalized approach called BaS-BiSTOR (collect Baseline data, search for Symptoms, measure Biomarkers, Select Treatment, Observe for Response), which systematizes and stratifies diagnostic and treatment interventions based on the assessment of biomarkers. In order to improve existing recommendations regarding specific subtypes of neuropsychiatric syndromes in children, this article proposes an improved personalized multidisciplinary approach to the clinical management of patients with autistic spectrum disorders and neuropsychiatric manifestations associated with genetic deficiency of the folate cycle, called GBINS (Genetic-Biochemical-Immunological-Neurological-Symptomatic evaluation). There are reasons to believe that the successful testing in clinical practice of evidence-based personalized multidisciplinary diagnostic and treatment strategies will allow making a breakthrough in the clinical management of children with severe mental disorders in the near future, which will provide not only the possibility of recovery from a prognostically unfavorable and currently incurable neuropsychiatric disorder, but also and will contribute to stopping the large-scale threatening epidemic of neuropsychiatric syndromes in the modern child population.

Keywords: autism spectrum disorders, attention deficit and hyperactivity disorder, obsessive-compulsive syndrome, immunodiagnostic, biochemical correction, immunotherapy.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Мальцев Д. В. Фолат-центрична концепція патогенезу та персоналізований мультидисциплінарний підхід GBINC до клінічного ведення дітей з нейропсихічними синдромами // Український неврологічний журнал. — 2022. — №3—4. — С. 5—24. <http://doi.org/10.30978/UNJ2022-3-5>.

Maltsev DV. The folate-centric concept of pathogenesis and GBINC personalized multidisciplinary approach to the clinical management of children with neuropsychiatric syndromes (in Ukrainian). Ukrainian Neurological Journal. 2022;3—4:5-24. <http://doi.org/10.30978/UNJ2022-3-5>.

M. S. MARCHUK¹, M. S. ZINCHENKO², L. I. SOKOLOVA¹¹Bogomolets National Medical University, Kyiv²CEO Geo-M, Kyiv

Myasthenia gravis complicated by the development of COVID-19: an analysis of case series

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease characterized by increased dynamic muscle weakness. Patients with myasthenia gravis are united by the phenomenon of deterioration of the clinical condition after infection, refusal of treatment or taking certain medications, surgical intervention, exposure to heat and stress. In the context of the COVID-19 (Coronavirus disease 2019) pandemic, the study of patients with myasthenia gravis and a new infectious disease may reveal new pathogenetic patterns and change the therapeutic strategy.

Objective — to identify clinical and paraclinical, therapeutic regularities in patients with MG and COVID-19.

Methods and subjects. From April 2021 to November 2021, the course of MG against the background of COVID-19 in 11 patients was analyzed. The control group consisted of 7 patients with COVID-19, but without MG. General clinical, neurological, instrumental, laboratory and statistical examination methods, scales Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA), The Quantitative Myasthenia Gravis Score (QMGS), Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL), The National Early Warning Score 2 (NEWS2) and questionnaires were used.

Results. In the experimental and control groups, the level of SpO₂ when breathing atmospheric air was correlated with the presence of bronchial asthma (BA) ($r = -0.791$), diabetes mellitus (DM) ($r = -0.553$), hypertension ($r = -0.301$). A positive correlation ($r = 0.271$) was found between the presence of MG and the level of SpO₂ when breathing atmospheric air, which may be associated with the intake of pyridostigmine and a decrease in muscle mass in patients with MG. Presence of a relationship between the NEWS2 indicator with DM ($r = 0.501$), BA ($r = 0.483$), obesity ($r = 0.376$), hypertension ($r = 0.352$), multinodular goiter ($r = 0.204$), hydrothorax ($r = 0.204$) and MG ($r = 0.120$). In the myasthenia group, a relationship was established between the duration of treatment for COVID-19 and body mass index (BMI) ($r = 0.523$), age ($r = 0.504$), pyridostigmine intake ($r = -0.243$) and weight ($r = 0.228$). NEWS2 in the experimental group was correlated with pyridostigmine intake ($r = -0.386$), weight ($r = 0.355$) and BMI ($r = 0.256$). Duration of treatment for COVID-19 was associated with duration of MG ($r = 0.570$), obesity ($r = 0.572$), and BMI ($r = 0.526$). NEWS2 is related to the level of SpO₂ when breathing atmospheric air ($r = -0.907$), hemoglobin ($r = -0.847$) and vital capacity of the lungs (VC) ($r = -0.699$). Obesity ($r = 0.787$), anemia ($r = 0.684$) and BA were correlated with NEWS2. The finding of an inverse correlation between NEWS2 and pyridostigmine intake ($r = -0.684$) was promising. Soft palate paresis ($r = -0.614$), dysphagia ($r = -0.614$) and nasality ($r = -0.545$) were correlated with a decrease in VC. A correlation was found between VC and the NEWS2 ($r = -0.699$). The duration of COVID-19 ($r = -0.646$) and patient age ($r = -0.626$) were correlated with VC.

Conclusions. MG with the addition of COVID-19 tends to worsen the course, progress of muscle weakness, development of respiratory failure and hypoxia. Aggravating factors are age, duration of MG, duration of COVID-19, BMI, concomitant pathology (DM, hypertension, BA, obesity, anemia). Constitutional features (lower BMI and weight) may contribute to shortening the duration of treatment. Taking pyridostigmine allows to reduce not only the duration of treatment, but also the risk of worsening of the condition, which may be associated with the suppression of the inflammatory process when taking an anticholinesterase agent.

Keywords: myasthenia, myasthenia gravis, myasthenic crisis, antibodies to acetylcholine receptors, AChR, muscle-specific tyrosine kinase, MuSK, COVID-19, SARS-CoV-2, MGFA, NEWS2, pyridostigmine.

Стаття надійшла до редакції 8 серпня 2022 р.

Myasthenia gravis is an autoimmune disease characterized by increased muscle weakness and skeletal muscle fatigue during exercise and re-exercise (a symptom of dynamic muscle weakness), as well as at least partial recovery after a period of rest.

The distribution of the disease and the severity of MG are classified according to the Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) Clinical Classification of Myasthenia gravis (ophthalmic), or generalized mild (class IIA and IIB), moderate (class IIIA and IIIB), severe (class IVA, IVB and V) MG. Ocular MG (10—20% of patients) is manifested by ptosis and diplopia, which may be temporary, variable, or progressive during the day. In turn, generalized myasthenia gravis involves in the pathological process mainly the muscles of the torso (subtype A on the MGFA scale) or oropharyngeal muscles (subtype B on the MGFA scale) [6]. As a rule, all cases of ocular MG tend to generalize within 1—2 years.

The disease is mediated by antibodies targeting proteins of the neuromuscular junction. In most patients (~85%) antibodies against muscle acetylcholine receptor (AChR) are detected, and in 6% — against muscle-specific tyrosine kinase (MuSK). In ~10% of patients with MG autoantibodies cannot be detected by classical diagnosis of antibodies to AChR and MuSK, in such cases seronegative MG may be the correct diagnosis. In recent years, using advanced high-sensitivity assays, it has become possible to detect other autoantibodies in patients with myasthenia gravis: antibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 (RP4), titin, ryanodine receptor (RyR), agrin, collagen Q (ColQ), voltage-gated potassium channel (Kv1,4) and cortactin [10].

The clinical picture of patients with myasthenia gravis also includes an increase muscle strength after administration of a cholinesterase inhibitor, a positive response to immunosuppressive therapy, a significant improvement after plasma exchange or intravenous administration of immunoglobulin (IVIg).

Auxiliary diagnostic methods reveal a decrement of the muscle response during re-stimulation of peripheral nerves: in myasthenia gravis re-stimulation at a rate of 2—3 Hz per second reveals a characteristic decrement (> 10%), which decreases after cholinesterase inhibitor. Examination of a single muscle fiber reveals jitter.

Almost all patients with myasthenia gravis are united by the phenomenon of deterioration of the clinical condition after joining the infectious process, refusal of treatment or taking certain illicit drugs, surgery, and exposure to heat and stress.

Limb and respiratory muscle weakness [12], respiratory failure [11] are known to be common symptoms of COVID-19. In this context, it is interesting to study the impact of COVID-19 on the degree of progression of muscle weakness, involvement in the pathological process the muscles of the upper and lower respiratory system in patients with myasthenia gravis, since these targets of infectious aggression are the most

victimized in patients with neuromuscular pathology. That is why the clinical study of patients with acute infection, especially COVID-19, is an urgent task in the new epidemiological conditions.

Objective — to identify clinical, paraclinical and therapeutic patterns in patients with myasthenia gravis during the accession of acute intercurrent disease — COVID-19.

Methods and subjects

The course of MG was analyzed against the background of the addition of an acute intercurrent disease (COVID-19) in 11 patients in period from April 2021 to November 2021. The control group consisted of 7 patients with COVID-19 but without MG, who were selected by age, sex, list of comorbidities and severity of COVID-19 according to the study group.

All participants signed a written informed consent to participate in the study, with the subsequent use of the information received for analysis and publication. Research materials, including the form of written informed consent, approved by the Commission on Bioethical Expertise and Ethics of Scientific Research Bogomolets National Medical University dated 21.12.2020 (protocol # 140).

The research methods included:

1. General clinical (collection of complaints, anamnesis, examination of the patient) and neurological (specific neurological examination).
2. Specific clinical using scales:
 - subjective assessment of the severity of muscle weakness on a 4-point scale (minor, mild, moderate and severe);
 - MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America — clinical classification of myasthenia);
 - QMGs (Quantitative Myasthenia Gravis Score);
 - MG-ADL (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living — scale of daily activity in myasthenia gravis);
 - NEWS2 (The National Early Warning Score 2 — a scale that takes into account respiratory rate, saturation, need for oxygen therapy, body temperature, systolic blood pressure, heart rate, level of consciousness and allows to identify patients at high risk of clinical deterioration with COVID-19 [1]. Interpretation of the obtained score on the NEWS2 scale is presented in Table 1 [8].
3. Questionnaires MG-QOL15 (15-item Myasthenia Gravis Quality of Life scale), PHQ-9 (Patient Health Questionnaire), GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder 7-item).
4. Instrumental (determination of oxygen saturation using a pulse oximeter, hand muscle strength using a wrist dynamometer electronic CAMRY EH101, calculation of vital capacity of the lungs using a dry portable spirometer).
5. Laboratory (general blood test to determine leukocyte formula, total protein, albumin, creatinine, urea, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, bilirubin, creatine phosphokinase, K⁺, Na⁺, C-reactive protein, D-dimer, fibrinogen, procalcitonin).

Table 1
Interpretation of the NEWS2 scale

Score	Risk grading	Monitoring frequency	Solution
0	No	Every 12 hours	
1—4	Low	Every 6 hours	<ul style="list-style-type: none"> • Maintain existing monitoring • Increase monitoring frequency • Inform doctor
3	For any individual parameter, the risk is below average	Every 1—2 hours	<ul style="list-style-type: none"> • Maintain existing treatment • Adjust treatment plan • CCRRT remote consultation
5—6	Medium risk		
≥ 7	High risk	Continuous	CCRRT on-site consultation

CCRRT — Critical Care Rapid Response Team.

6. Statistical (mean, standard deviation, determination of part of the whole, determination of Pearson's correlation coefficient, construction of the decision tree).

Table 2
Main clinical characteristics of patients with myasthenia gravis and COVID-19 (n = 11)

N	Sex	Age, years	MGFA scale	NEWS2 scale	Duration of treatment for COVID-19, days	Duration of COVID-19, days	The result of treatment	Height, m	Weight, kg	BMI	Duration of myasthenia, years	Basic therapy
1	M	62	V	12	19	32	Extract	1.62	82	31.2	15	Pyridostigmine 60 mg 3 times per day
2	M	30	IIIB	1	3	13	Extract	1.8	65	20.1	2	Pyridostigmine 60 mg 2 times per day and 30 mg once
3	M	69	V	11	16	44	Extract	—	—	—	3	Pyridostigmine 60 mg
4	M	62	IIA	12	3	11	Death	1.85	120	35.1	1	Mofetil mycophenolate 500 mg 2 times per day, pyridostigmine 60 mg 4 times per day
5	F	82	IIA	1	17	24	Extract	1.63	100	37.6	35	Pyridostigmine 60 mg 3 times per day
6	M	62	IIB	13	18	31	Extract	1.74	103	34	10	Methylprednisolone 16 mg once
7	F	65	IIB	8	20	32	Extract	1.64	85	31.6	21	Pyridostigmine 30 mg 4 times per day
8	F	38	IIA	6	6	22	Extract	1.69	69	24	2	Pyridostigmine 30 mg 3 times per day
9	F	80	IIIB	6	14	24	Extract	1.68	120	42.5	—	Pyridostigmine 120 mg 3 times per day and 60 mg once, methylprednisolone 8 mg once
10	F	71	IIA	1	14	28	Extract	—	—	—	40	Pyridostigmine 60—120 mg
11	F	38	IIIA	11	17	17	Extract	1.75	120	39.2	9	Pyridostigmine 60 mg 3 times per day, methylprednisolone 8 mg every other day
μ		60	III	7.5	13.4	25.3		1.7	96	32.8	13.8	

MGFA — Myasthenia Gravis Foundation of America; NEWS2 — National Early Warning Scale 2; COVID-19 — coronavirus disease of 2019; BMI — body mass index; μ — the arithmetic mean; M — the male; F — the female.

The subjects were myasthenia gravis patients diagnosed with COVID-19 and COVID-19 patients without myasthenia gravis.

Results and discussion

The experimental group of patients with MG and COVID-19 included 11 patients (Table 2), 6 female and 5 male patients. The mean age of patients was 60 years (min — 30, max — 82 years, standard deviation (STD) — 17.26). According to the clinical classification of myasthenia gravis MGFA patients were distributed as follows: class IIA — 4 patients, IIB — 2 patients, IIIA — 1 patient, IIIB — 2 patients, class V — 2 patients. Weakness of the torso muscles (subtype A) dominated in 5 patients and weakness of the oropharyngeal muscles (subtype B) in 4 patients.

The prognosis for comorbid infectious pathology was estimated by NEWS2. The mean score in 11 patients was 7, which corresponds to a high potential clinical risk of deterioration in hospitalized patients with COVID-19 [1], in 6 patients NEWS2 was 7 or higher.

The average duration of treatment with COVID-19 was 13 days, min — 3 days (n = 2), max — 20 days, STD — 6.33, the average duration of the entire period of COVID-19 — 25 days, min — 11, max — 44 days, STD — 9.58.

Differences in the clinical picture

Prevalence of clinical symptoms in the comorbidity group of myasthenia gravis and COVID-19 can be described as follows:

- 11 patients complained of progression of muscle weakness from mild to severe;
- 10 patients complained of unproductive cough;
- 9 patients reported shortness of breath;
- 5 patients were bothered by nausea;
- 3 patients suffered from diplopia, dysphagia and diarrhea;
- 2 patients reported loss of appetite, chest pain, dizziness, palpitations, sweating, ptosis and dysphonia;
- 1 patient complained of thirst, tinnitus, syncope, shakiness, leg tremor, vomiting, productive cough, difficulty chewing, ear congestion, stomach pain, sore throat, bone pain, bone pain, anosmia.

The control group was characterized by the following complaints:

- progression of muscle weakness from minor to mild (n = 7);
- cough (n = 5);
- shortness of breath (n = 4);
- hyperthermia, sweating (n = 3);
- nausea, sore throat (n = 2);
- syncope, dizziness, vomiting, hoarseness, difficulty breathing, headache, sore throat, bone pain, muscle pain, anosmia (n = 1).

A comparison of the complaints of patients with myasthenia gravis and COVID-19 with the control group (Fig. 1) suggests that the progression of muscle weakness is observed in each group, but the degree of muscle weakness is significantly different, which will be discussed below. Universal symptoms of COVID-19 were found in both groups: cough, shortness of breath, dizziness, nausea, vomiting, hyperthermia, difficulty breathing, bone, muscle pain, and anosmia. Another important feature is the presence in the group of myasthenia gravis of specific complaints of ptosis, diplopia, dysphonia, dysphagia, masticatory muscle weakness, which did not complicate the course of infectious disease in the control group.

The construction of the basic rules for the distribution of the degree of muscle weakness (Fig. 2), operating in the experimental and control groups suggest that if the duration of COVID-19 is less than 12 days, muscle weakness is not higher than 1 point.

In patients without myasthenia gravis, if the duration of COVID-19 was 12—43 days and the result of treatment was «hospital discharge», the muscle weakness was within 1—2 points. However, if the treatment was fatal or the treatment lasted more than 43 days (severe course of the disease), the weakness, even in the COVID-19 group without myasthenia gravis (control group), was 2—4 points. This indicates that the symptom of muscle weakness is pathognomonic for COVID-19 and the severity of the course affects the level of muscle weakness, even in the absence of pathology of neuromuscular transmission.

In the group of patients with myasthenia gravis, the duration of COVID-19 was crucial: with a disease duration of less than 20 or more than 38 days, the weakness was 4 points. This pattern can be explained by the rapid increase in the patient's severity, malignant course of the disease in the short term with the development of severe muscle weakness or long-term resistant progression of the disease, which ultimately leads to decompensation of myasthenia gravis and critical loss of muscle strength. The duration of the disease within 20—38 days in patients with myasthenia gravis was associated with a lower degree of muscle weakness (2—4 points).

The effect of comorbidity on the main indicators of the course of COVID-19 in patients with/without myasthenia

Comorbidity with bronchial asthma (Table 3) correlates with the level of oxygen saturation (SpO_2) when breathing atmospheric air ($r = -0.791$ — strong

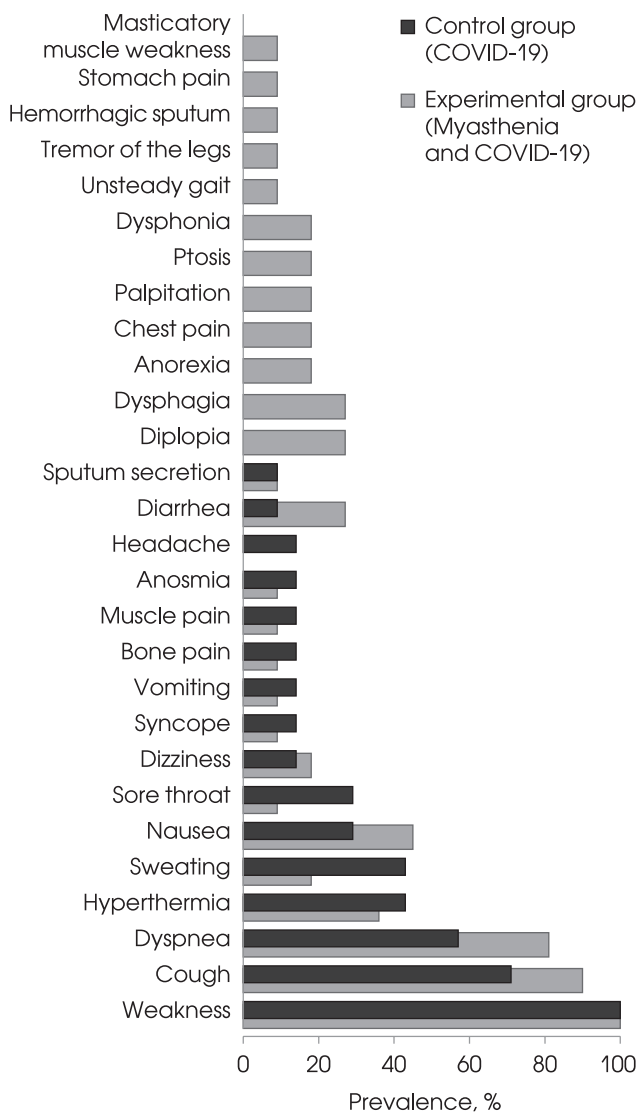


Fig. 1. Prevalence of complaints of patients from the experimental and control groups

Condition	Consequence	Support	Authenticity
If		17	7
Duration of COVID-19 < 12	up to 1	1	1
Duration of COVID-19 >= 12		16	7
Myasthenia+ = False		7	5
Duration of COVID-19 < 43		6	5
Treatment outcome = Hospital discharge	from 1 to 2	5	5
Treatment outcome = Death	from 2 to 4	1	1
Duration of COVID-19 >= 43	from 2 to 4	1	1
Myasthenia+ = True		9	5
Duration of COVID-19 < 20	from 4	2	2
Duration of COVID-19 >= 20		7	5
Duration of COVID-19 < 38	from 2 to 4	6	5
Duration of COVID-19 >= 38	from 4	1	1

Fig. 2. Basic rules for the distribution of the degree of muscle weakness in the groups of patients with COVID-19 and COVID-19 with myasthenia gravis (Based on all data obtained, the cases were classified using a decision tree. The degree of muscle weakness (scored from 1 to 4 points) was influenced with a high degree of confidence by the duration of the disease, the presence of myasthenia gravis, and the result of treatment)

feedback), which attracts special attention to this group of patients, because it was found that the combination of bronchial asthma and COVID-19 in patients with or without myasthenia gravis is a significant factor in the development of oxygen deficiency. Also a SpO₂ level when breathing atmospheric air correlates with the presence of diabetes mellitus ($r = -0.553$ — medium feedback) and hypertension ($r = -0.301$ — weak feedback), which predicts a decrease in saturation in patients with impaired carbohydrate metabolism and

cardiovascular pathology and requires targeted supervision of such patients.

An interesting was the detection of a direct weak correlation ($r = 0.271$) the presence of myasthenia gravis and the level of SpO₂ when breathing atmospheric air, which may be due on the one hand to pyridostigmine, which can reduce inflammation in the respiratory system and the risk of respiratory failure (RF), acute respiratory distress syndrome (ARDS), on the other hand, such a correlation may be associated

Table 3
Comorbidity profile of patients with myasthenia gravis and COVID-19 (n = 11)

N	Patient	Obesity	OBPP	CHD	HBP	DM	BA	GSD	Other
1	P	Class 1	+	+	+				
2	B		+						
3	B		+	+				+	Left hydrothorax. Multinodular goiter. Polycystic kidney disease. Condition after splenectomy, slaughter of lungs and heart (car accident in the 1987)
4	M	Class 2	+		+	+			
5	B	Class 2	+	+				+	Dyscirculatory encephalopathy. Autoimmune thyroiditis. Chronic obstructive pulmonary disease
6	F	Class 1	+				+		Anemia medium degree
7	R	Class 1	+		+				
8	Y		+						
9	B	Class 3	+	+	+				Consequences of ischemic stroke
10	P		+	+					
11	S	Class 2	+		+	+			Ovarian adenocarcinoma, condition after ovarian and hysterectomy, chemotherapy. Secondary systemic osteoporosis. Generalized anxiety disorder. Panic disorder. Depressive episode. Otitis media.
Share of all, %		63	100	45	45	18	9	18	9

OBPP — outpatient bilateral polysegmental pneumonia; CHD — coronary heart disease; HBP — high blood pressure/hypertension; DM — diabetes mellitus; BA — bronchial asthma; GSD — gallstone disease.

with less muscle mass in patients with myasthenia gravis, which is one of the main consumers of oxygen, as well as less ability to involve muscles to work through the development and intensification of specific myasthenic dynamic muscle weakness, as the level of muscle weakness at almost the same level with the diagnosis of myasthenia gravis correlated with the level of SpO₂ when breathing atmospheric air ($r = -0.278$). However, it should be noted that the strength of the identified link can not be a substantial basis for drawing definitive conclusions, so further studies of the correlation between myasthenia gravis and SpO₂ levels, as well as the risk of RF and ARDS are necessary.

Analysis of the correlation between NEWS2 and parameters of the study and control group confirmed the presence of an increased risk of prognostic adverse course of COVID-19 with diabetes mellitus ($r = 0.501$), asthma ($r = 0.483$), obesity ($r = 0.376$), hypertension ($r = 0.352$) and, to a lesser extent, with the presence of multinodular goiter ($r = 0.204$), unilateral hydrothorax ($r = 0.204$) and myasthenia gravis ($r = 0.120$).

Detection of correlation of the main indicators of the course of COVID-19 in patients with/without myasthenia gravis

A strong feedback relationship was found between SpO₂ when breathing atmospheric air and NEWS2 ($r = -0.610$) in the experimental group (patients with myasthenia gravis and COVID-19) and the control group (patients with COVID-19). This correlation can be explained by the fact that lower levels of oxygen in the capillary blood due to lung damage associated with an increased risk of developing RF and severe COVID-19.

There was found a correlation between the duration of treatment for COVID-19 with BMI ($r = 0.523$ — average direct connection), age ($r = 0.504$ — average direct connection), taking pyridostigmine as a basic therapy ($r = -0.243$ — weak feedback) and patient weight ($r = 0.228$ — weak direct connection) in the experimental group of patients with myasthenia gravis and COVID-19.

The study of the correlation between the prediction of the severity of intercurrent pathology — NEWS2 in the group of patients with myasthenia gravis and COVID-19 revealed an association with pyridostigmine ($r = -0.386$ — mean reverse), weight ($r = 0.355$ — mean direct) and BMI ($r = 0.256$ — weak line).

Thus, according to our preliminary data, in a small cohort of patients with myasthenia gravis and COVID-19 it has been found that constitutional features, namely lower BMI and weight (modifiable factors) may help reduce the duration of treatment, in addition, pyridostigmine intake may reduce not only duration of treatment, but also NEWS2.

The effect of pyridostigmine can be explained by anti-inflammatory effects, cellular and humoral immunosuppression. The results of a study in mice show

that treatment with pyridostigmine after 72 h reduces the number of macrophages and lymphocytes, inhibits the levels of TNF, IL-1 β , IL-6 and IFN- γ in bronchoalveolar lavage and blood plasma of mice with ARDS [2]. A recent preprint of a randomized, double-blind, placebo-controlled, PISCO study (Pyridostigmine in the treatment of adults with severe SARS-CoV-2 infection) found that adding pyridostigmine to standard treatment significantly reduced mortality among patients hospitalized for severe COVID-19 [5].

Correlation analysis of disease rates in patients with myasthenia gravis and COVID-19

The correlation analysis of the severity of myasthenia gravis and COVID-19 in the experimental group (Fig. 3) revealed a direct strong correlation between treatment duration and heart rate (HR) ($r = 0.757$), which may be due to compensatory tachycardia against the background of respiratory failure and more severe disease, which are the basis for longer treatment of the patient in the hospital.

The strong direct correlation between the duration of treatment with obesity ($r = 0.572$) and BMI ($r = 0.526$) coincides with the results of recent meta-analyses [14], which indicate the development of a more severe course of COVID-19 in obese patients because obesity and metabolic syndrome can cause organ damage and dysfunction [3, 13]. Obesity is accompanied by increased expression of ACE2 (Angiotensin converting enzyme 2), which binds strongly to S protein and makes adipose tissue a portal for invasion virus [4], and makes the lungs and heart vulnerable to viral attack [9]. Obesity is accompanied by hyperactive inflammation and immune response, which can lead to excessive inflammation and exhaustion

Field	Duration of treatment COVID-19
6 Heart rate	0.757
3 Obesity class 1	0.572
2 Duration of myasthenia	0.570
1 Body mass index	0.526
NEWS2	
6 Oxygen saturation without O2 insufflation	-0.907
7 Hemoglobin level	-0.847
1 Duration of COVID-19	0.799
3 Obesity class 2	0.787
8 Vital capacity, % of the proper	-0.699
5 Anemia	0.684
4 Bronchial asthma	0.684
2 Pyridostigmine (basic therapy)	-0.684
Vital capacity, % of the proper	
3 NEWS2	-0.699
4 Oxygen saturation without O2 insufflation	0.694
2 Duration of COVID-19	-0.646
1 Age	-0.626
7 Soft palate paresis	-0.614
6 Dysphagia	-0.614
5 Nasality	-0.545

Fig. 3. Correlation analysis of some indicators of the severity of myasthenia gravis and COVID-19 (duration of treatment, NEWS2 and lung vital capacity) ($n = 6$)

of the immune response in COVID-19. Additionally, obese patients have high abdominal pressure, limited expansion and movement of the chest, as well as insufficient respiratory compensatory function [7].

Another significant indicator that correlated with the duration of COVID-19 treatment was the duration of myasthenia gravis ($r=0.570$). It can be argued that the longer a patient suffers from myasthenia gravis, the greater the risk of prolonged treatment with COVID-19. This trend may be due to the older age of patients with a long history of myasthenia gravis, their comorbidity and prolonged respiratory dysfunction due to myasthenia gravis, leading to changes in respiratory parameters, respiratory failure and longer inpatient treatment for COVID-19.

Correlation analysis of the NEWS2 revealed a strong inverse relationship between this indicator of worsening and the level of SpO_2 when breathing atmospheric air ($r=-0.907$), hemoglobin level ($r=-0.847$) and the inverse mean relationship with the level of vital capacity (VC) ($r=-0.699$). The detected pattern may be due to the influence of the level of SpO_2 during respiration of atmospheric air on the score on the NEWS2 scale, as saturation is used to calculate NEWS2. However, the important role of saturation, hemoglobin and VC in the functioning of the respiratory system and the implementation of tissue gas exchange has been additionally confirmed. These indicators are one of the main prognostic markers in diseases affecting the respiratory system, especially COVID-19.

There was also a direct strong correlation between NEWS2 and COVID-19 duration ($r=0.799$), which can be explained by a longer period of COVID-19 treatment in the presence of signs of severe respiratory damage, oxygen deficiency, RF, which are taken into account in the NEWS2 scale assessment.

The presence of obesity ($r=0.787$), anemia ($r=0.684$) and bronchial asthma (BA) correlated with the level of NEWS2, because this comorbidity profile involves the respiratory system and gas exchange function in the pathological process, leads to RF and NEWS2 score increasing.

Promising in the direction of further management of patients was the detection of inverse mean correlation of NEWS2 and the use of pyridostigmine as a basic therapy ($r=-0.684$), which can be interpreted as a potentially positive effect of this anticholinesterase agent not only on muscle strength but also on prognostic clinical course of COVID-19 on the NEWS2 scale.

One of the most informative methods of examining patients with myasthenia gravis was the determination of VC (% of normal) by spirometry in patients with myasthenia gravis and COVID-19. The obtained correlation indicates the presence of average feedback between the presence of bulbar syndrome and the level of VC: soft palate paresis ($r=-0.614$), dysphagia ($r=-0.614$) and nasality ($r=-0.545$) correlated with a decrease of VC, which has value in

terms of predicting RF in patients with oropharyngeal muscle weakness.

It was important to identify the correlation between VC and NEWS2 ($r=-0.699$), which reflects the prognosis. So it can be argued that a decrease in VC may result in increased NEWS2 and, consequently, the risk of severe disease. Higher saturation in atmospheric oxygen respiration correlated with higher VC ($r=0.694$), which may be useful in terms of indirect evaluation of VC using available pulse oximetry.

The duration of COVID-19 ($r=-0.646$) and the patient's age ($r=-0.626$) were correlated with VC (mean feedback), which is why targeted surveillance of elderly patients with long-term COVID-19 in the presence of myasthenia gravis will be justified, because this cohort of patients has a high chance of reducing VC, which may result in critical RF.

Fatal case of myasthenia gravis and COVID-19

A detailed study of the anamnesis of a patient from the experimental group, whose disease led to a fatal outcome, made it possible to draw attention to some difficult problems in the management of patients with myasthenia gravis and COVID-19.

A 62-year-old patient independently applied to the emergency department of the hospital on the 8th day of illness. He complained about severe shortness of breath, cough, and moderate muscle weakness. BMI was 35.1, which corresponds to obesity class 2. The comorbidity profile included hypertension, type 2 diabetes mellitus. From the basic therapy the patient took a combination of cytostatics mycophenolate mofetil 500 mg twice per day, pyridostigmine 60 mg 4 times per day. The duration of myasthenia gravis was 1 year. During the stay in the department, dyspnea and general weakness progressively increased, the trend towards a decrease in SpO_2 when breathing moist oxygen through a mask was due to the constant refusal to continue oxygen therapy.

The patient was assessed on the scales of depression and anxiety: PHQ-9-10 points, GAD-7-4 points, IAPT phobia scale — 6 points. The following results were obtained on specific scores for myasthenia gravis: MGFA — IIA, MG-QOL15-24 points, MG-ADL and QMGS — 0 points. NEWS2-12 points, indicating a severe course of COVID-19 and high risk.

Despite the ongoing treatment, on the 3rd day of hospital stay, biological death was ascertained. It remains unclear what was the main factor in the death of the patient, but it can be argued that the appearance of COVID-19 and new symptoms in the form of severe shortness of breath and persistent unproductive cough, progression of muscle weakness in combination with a decrease in the quality of life due to myasthenia gravis (24 points according to MG-QOL15) led to a critical decrease in hope for recovery and the development of signs of moderate depression (10 points on PHG-9), which could prompt the patient to remove the mask and stop oxygen

therapy. On the other hand, worsening and critical progression of RF against the background of untimely drug treatment (day 8 of illness), severe course of COVID-19 (12 points according to NEWS2), complicated by hypertension, type 2 diabetes mellitus, and grade 2 obesity cannot be excluded.

Conclusions

Thus, the study showed that myasthenia gravis during the accession of acute intercurrent disease — COVID-19 tends to worsen the course, progression of muscle weakness, the development of RF and hypoxia.

Aggravating factors are the age of patients, the duration of myasthenia gravis, the duration of

COVID-19, BMI, comorbidity profile (diabetes, hypertension, coronary heart disease, bronchial asthma, obesity and anemia).

An important factor is the use of pyridostigmine as a basic therapy, as according to preliminary data, the use of this anticholinesterase agent tends to reduce inflammation, RF and improve the prognosis.

Significance

Further research is needed in patients with myasthenia gravis in the event of COVID-19 accession, since the identification of reliable patterns and effects of therapy is of paramount importance in the context of the COVID-19 pandemic.

Conflicts of interest: none.

Authorship contributions: conception and design — M. M., L. S.; acquisition of data, drafting the article — M. M.; analysis and interpretation of data — M. M., M. Z.; critical revision of the article — L. S.

References

- Baker K. F., Hanrath A. T., Schim van der Loeff I., Kay L. J., Back J., Duncan C. J. National Early Warning Score 2 (NEWS2) to identify inpatient COVID-19 deterioration: a retrospective analysis // *Clin. Med. (Lond.)*. — 2021. — Mar; 21(2). — P. 84–89. doi: 10.7861/clinmed.2020-0688. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33547065. — PMID: PMC8002770.
- Bricher Choque P. N., Vieira R. P., Ulloa L. et al. The cholinergic drug pyridostigmine alleviates inflammation during lps-induced acute respiratory distress syndrome // *Front. Pharmacol.*. — 2021. — 12:624895. Published 2021 May 4. doi: 10.3389/fphar.2021.624895.
- Caussy C., Wallet F., Laville M., Disse E. Obesity is associated with severe forms of COVID-19 [published correction appears in *Obesity (Silver Spring)*. — 2020. — Oct; 28(10). — P. 1993] // *Obesity (Silver Spring)*. 2020. — 28(7). — P. 1175. doi: 10.1002/oby.22842.
- Csige I., Ujvárosy D., Szabó Z. et al. The Impact of obesity on the cardiovascular system // *J. Diabetes Res.*. — 2018. — 2018. — 3407306. Published 2018 Nov 4. doi: 10.1155/2018/3407306.
- Fragoso-Saavedra S., Núñez I., Audelo-Cruz B. M. et al. Pyridostigmine in the treatment of adults with severe SARS-CoV-2 infection (PISCO): a randomised, double-blinded, phase 2/3, placebo-controlled trial // *MedRxiv*. — 2021.04.28.21255834. — doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.28.21255834>.
- Galassi G., Marchioni A. Myasthenia gravis at the crossroad of COVID-19: focus on immunological and respiratory interplay // *Acta Neurol. Belg.*. — 2021. — Jun; 121(3). — P. 633–42. doi: 10.1007/s13760-021-01612-6. Epub 2021 Apr 2. PMID: 33811309. — PMID: PMC8018746.
- Gheblawi M., Wang K., Viveiros A. et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2 // *Circ. Res.*. — 2020. — 126(10). — P. 1456–74. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.
- Greenhalgh T., Treadwell J., Burrow R., Roberts N. NEWS (or NEWS2) score when assessing possible COVID-19 patients in primary care? Centre for Evidence Based Medicine, 2020. www.cebm.net/covid-19/should-we-use-the-news-or-news2-score-when-assessing-patients-with-possible-covid-19-in-primary-care/ (visit on October 15, 2021).
- Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity // *Obes Rev.*. — 2020. — 21(6):e13034. doi: 10.1111/obr.13034.
- Lazaridis K., Tzartos S. J. Autoantibody specificities in myasthenia gravis; implications for improved diagnostics and therapeutics // *Front. Immunol.*. — 2020. — Feb 14. — 11. — 212. doi: 10.3389/fimmu.2020.00212. PMID: 32117321. — PMID: PMC7033452.
- Li Y. C., Bai W. Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients // *J. Med. Virol.*. — 2020. — 92(6). — P. 552–555. doi: 10.1002/jmv.25728.
- Medrinal C., Prieur G., Bonnevie T. et al. Muscle weakness, functional capacities and recovery for COVID-19 ICU survivors // *BMC Anesthesiol.*. — 2021. — 21(1). — P. 64. Published 2021 Mar 2. doi: 10.1186/s12871-021-01274-0.
- Shah D., Romero F., Guo Z. et al. Obesity-induced endoplasmic reticulum stress causes lung endothelial dysfunction and promotes acute lung injury [retracted in: *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2020. — Nov; 63(5). — P. 716] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*. — 2017. — 57(2). — P. 204–15. doi: 10.1165/rmb.2016-03100C.
- Yang J., Hu J., Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *J. Med. Virol.*. — 2021. — 93(1). — P. 257–261. doi: 10.1002/jmv.26237.

М. С. МАРЧУК¹, М. С. ЗІНЧЕНКО², Л. І. СОКОЛОВА¹

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

² CEO Geo-M, Київ

Міастенія гравіс, ускладнена розвитком COVID-19: аналіз клінічних випадків

Міастенія гравіс (МГ) — автоімунне захворювання, що характеризується підвищеною динамічною м'язовою слабкістю. Пацієнтів з міастенією об'єднує феномен погіршення клінічного стану після приєднання інфекції, відмови від лікування або прийому деяких препаратів, проведення хірургічного втручання, перебування в умовах спеки та стресу. В умовах пандемії коронавірусної хвороби — 2019 (COVID-19) дослідження пацієнтів з міастенією та новим інфекційним захворюванням може виявити нові патогенетичні закономірності та змінити терапевтичну стратегію.

Мета — виявити клініко-параклінічні, терапевтичні закономірності у пацієнтів з МГ у разі приєднання COVID-19.

Матеріали і методи. Проаналізовано перебіг МГ на тлі COVID-19 у 11 пацієнтів у період з квітня 2021 р. до листопада 2021 р. Контрольну групу утворено із 7 пацієнтів з COVID-19 без МГ. Використано загальноклінічні, неврологічні, інструментальні, лабораторні та статистичні методи обстеження, шкали Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA), The Quantitative Myasthenia Gravis Score (QMGS), Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL), The National Early Warning Score 2 (NEWS2), а також анкети.

Результати. В дослідній та контрольній групі виявлено обернено пропорційний зв'язок між рівнем SpO₂ при диханні атмосферним повітрям та наявністю бронхіальної астми (БА) ($r = -0,791$), цукрового діабету (ЦД) ($r = -0,553$), гіпертонічної хвороби (ГХ) ($r = -0,301$), прямо пропорційний зв'язок — між наявністю міастенії та рівнем SpO₂ при диханні атмосферним повітрям ($r = +0,271$), що може бути зумовлено прийомом піридостигміну та меншою масою м'язової системи у пацієнтів з МГ, а також між показником NEWS2 із ЦД ($r = +0,501$), БА ($r = +0,483$), ожирінням ($r = +0,376$), ГХ ($r = +0,352$), багатовузловим зобом ($r = +0,204$), гідротораксом ($r = +0,204$) та міастенією ($r = +0,120$). У дослідній групі — зв'язок між тривалістю лікування з приводу COVID-19 та індексом маси тіла (ІМТ) ($r = +0,523$), віком ($r = +0,504$), прийомом піридостигміну ($r = -0,243$), масою тіла ($r = +0,228$), між NEWS2 і прийомом піридостигміну ($r = -0,386$), масою тіла ($r = +0,355$) та ІМТ ($r = +0,256$). Тривалість лікування COVID-19 була пов'язана з тривалістю міастенії ($r = +0,570$), ожирінням ($r = +0,572$) та ІМТ ($r = +0,526$), NEWS2 корелював із рівнем SpO₂ при диханні атмосферним повітрям ($r = -0,907$), гемоглобіну ($r = -0,847$) та життєвої ємності легень (ЖЕЛ) ($r = -0,699$), ожирінням ($r = +0,787$), анемією ($r = +0,684$) та БА, прийомом піридостигміну ($r = -0,684$). Парез м'язого піднебіння ($r = -0,614$), дисфагія ($r = -0,614$), гнусавість ($r = -0,545$), тривалість COVID-19 ($r = -0,646$) та вік пацієнта ($r = -0,626$) корелювали з ЖЕЛ.

Висновки. Міастенія у разі приєднання COVID-19 має тенденцію до погіршення перебігу, прогресування м'язової слабкості, розвитку дихальної недостатності та гіпоксії. Обтяжувальними чинниками є вік, тривалість міастенії та COVID-19, ІМТ, коморбідність (ЦД, ГХ, БА, ожиріння і анемія). Конституційні особливості (менші ІМТ та маса тіла) можуть сприяти скороченню тривалості лікування. Прийом піридостигміну може зменшити не лише тривалість лікування, а й ризик погіршення стану, що може бути зумовлено інгібуванням запального процесу при прийомі антихолінергічного засобу.

Ключові слова: міастенія, міастенія гравіс, міастенічний криз, антитіла до ацетилхолінових рецепторів, AChR, м'язово-специфічна тирозинкіназа, MuSK, COVID-19, SARS-CoV-2, MGFA, NEWS2, піридостигмін.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Marchuk M. S., Zinchenko M. S., Sokolova L. I. Myasthenia gravis complicated by the development of COVID-19: an analysis of case series // Український неврологічний журнал. — 2022. — № 3—4. — С. 25—33. <http://doi.org/10.30978/UNJ2022-3-25>.

Marchuk MS, Zinchenko MS, Sokolova LI. Myasthenia gravis complicated by the development of COVID-19: an analysis of case series. Ukrainian Neurological Journal. 2022;3—4:25-33. <http://doi.org/10.30978/UNJ2022-3-25>.



О. О. КОПЧАК, О. Є. ГРИЦЕНКО

ПВНЗ «Київський медичний університет»

Вплив епігенетичної дієти на пацієнтів з мігренню

Мігрень — це поширений тип первинного головного болю, що характеризується періодичними нападами сильного одностороннього болю, що пульсує, супроводжується нудотою, блюванням та/або світлобоязню і фонофобією.

Мета — вивчити вплив епігенетичної дієти на частоту та інтенсивність нападів головного болю при мігрені, показники психоемоційного статусу та якість життя пацієнтів з мігренню.

Матеріали і методи. Обстежено 130 осіб віком від 18 до 55 років (середній вік — $(38,6 \pm 8,3)$ року), з них 15 (11,5%) чоловіків та 115 (88,4%) жінок. Хворих розподілили на дві групи: група А — пацієнти, які дотримувались епігенетичної дієти, збагаченої 5 мг фолієвої кислоти, група Б — пацієнти, що не дотримувалися жодної дієти. Діагноз мігрені підтверджували за критеріями International Headache Society. Перед дослідженням усіх учасників оцінили за допомогою шкали оцінки непрацездатності (MIDAS). Також у всіх пацієнтів визначали частоту головного болю. Оцінку інтенсивності головного болю проводили за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ). Психоемоційний статус на початку та в кінці дослідження оцінювали за допомогою шкали тривоги Гамільтона і шкали депресії Бека. У всіх пацієнтів визначали вміст фолієвої кислоти та гомоцистеїну в крові за допомогою імунохімічного методу з електрохемілюмінесцентною детекцією.

Результати. До початку дослідження середня концентрація фолієвої кислоти в групі А становила $(2,8 \pm 3,6)$ нг/мл і була статистично значущо ($p = 0,003$) нижчою, ніж у групі Б. Середній рівень гомоцистеїну у групах статистично значущо ($p = 0,04$) відрізнявся. У групі А на тлі застосування епігенетичної дієти статистично значущо ($p = 0,001$) підвищився середній рівень фолієвої кислоти, а також статистично значущо ($p = 0,003$) знизився середній рівень гомоцистеїну. Також у групі А виявлено статистично значуще зниження інтенсивності та частоти головного болю ($p = 0,02$ і $p = 0,04$), середнього рівня тривоги за шкалою Гамільтона (з $(15,0 \pm 3,5)$ до $(9,0 \pm 2,0)$ бала, $p = 0,03$). Зафіксовано прямо пропорційну залежність між рівнем гомоцистеїну та оцінкою за шкалою тривоги Гамільтона та шкалою MIDAS і обернено пропорційний зв'язок між рівнем фолієвої кислоти та оцінкою за шкалою депресії Бека.

Висновки. Виявлено докази наявності впливу змін вмісту гомоцистеїну і фолієвої кислоти в крові пацієнтів з мігренню на тлі епігенетичної дієти на тяжкість головного болю та якість життя. Застосування епігенетичної дієти в профілактиці та лікуванні мігрені потребує подальшого вивчення, оскільки важко передбачити кінцевий ефект дієти через низьку її специфічність до епігенома та велику кількість взаємодій між активними компонентами дієти.

Ключові слова: мігрень, епігенетична дієта, фолієва кислота, гомоцистеїн.

Мігрень — це поширений тип первинного головного болю, що характеризується періодичними нападами сильного одностороннього болю, що пульсує, супроводжується нудотою, блюванням та/або світлобоязню і фонофобією [26]. За частотою виникнення Міжнародне товариство головного болю класифікує мігрень на епізодичну та хронічну. Згідно із сучасними уявленнями, з-поміж

інших чинників дієтичні чинники можуть відігравати роль у кількох можливих механізмах розвитку головного болю. Зокрема дієта може впливати на модуляцію нейропептидів, нейрорецепторів та іонних каналів, симпатичної нервової системи, метаболізму глюкози, вивільнення оксиду азоту та вазодилатацію судин [12].

Останнім часом з'являється дедалі більше повідомлень щодо можливої позитивної ролі епігенетичної дієти при мігрені, що передбачає

Стаття надійшла до редакції 4 липня 2022 р.

модифікацію ДНК і білків шляхом впливу на роботу генів за допомогою певних продуктів харчування без зміни послідовності генетичного коду [9]. Окремі харчові чинники, що підвищують сприйнятливість до мігрени, мають прямі зв'язки з епігенетичними механізмами. Зокрема дієтичні компоненти можуть блокувати механізми, що лежать в основі мігрени, або сприяти профілактиці нападів, наприклад, через метилування ДНК у гені CGRP [4, 21]. Термін «епігенетична дієта» введений Т.М. Харді та Т.О. Толлефсболлом у 2011 р., призначений для орієнтації на клітинний епігенетичний профіль і може опосередковувати його зміни, спричинені чинниками довкілля [7]. Харчування може змінити епігенетичний профіль людини, але питання про те, як можна регулювати свій профіль за допомогою епігенетичної дієти, ще недостатньо вивчене [8].

Показано, що фолієва кислота (фолацин, вітамін B₉) є одним із вітамінів групи В, який бере участь в одновуглецевому метаболізмі та метилуванні ДНК та має сприятливий вплив на мігрень. Фолієва кислота необхідна для багатьох клітинних ефектів, таких як синтез нуклеозидів і метилування біомолекул, зокрема ДНК [6, 14]. Люди, як ссавці, не можуть синтезувати фолієву кислоту і мають споживати її з їжею як компонент природної дієти або як збагачену їжу чи дієтичну добавку. Дієтичний фолат метаболізується до 5-метилтетрагідрофолату (5mTHF, моноглутамілова форма) за допомогою метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR). Ця реакція важлива для реметилування гомоцистеїну до метіоніну, оскільки забезпечує метильні групи ДНК-метилтрансфераз для метилування ДНК [23]. Для підтримки одновуглецевого потоку, необхідно для метилування ДНК, важливі кілька харчових речовин, зокрема вітаміни B₂, B₆ і B₁₂, рибофлавін та холін [1]. Саме тому дефіцит фолатів може провокувати появу розладів у нервовій системі [2, 19]. Надлишок гомоцистеїну може бути шкідливим для судин і призвести до пошкодження ендотеліальних клітин та зміни властивостей крові, що може мати важливе значення у патогенезі серцево-судинних розладів і мігрени [5, 22].

Отже, дефіцит фолату та вітамінів B₆ і B₁₂ призводить до гіпометилування ДНК, яке, як припускають, відіграє певну роль у патогенезі мігрени в результаті взаємодії з MTHFR [16].

Мета роботи — вивчити вплив епігенетичної дієти на частоту та інтенсивність нападів головного болю при мігрені, показники психоемоційного статусу та якість життя пацієнтів з мігренню.

Матеріали і методи

Обстежено 130 осіб віком від 18 до 55 років (середній вік — $(38,6 \pm 8,3)$ року), з них 15 (11,5%) чоловіків та 115 (88,4%) жінок. У дослідження не залучали пацієнтів віком до 18 років та вагітних жінок.

Хворих розподілили на дві групи: група А — 75 пацієнтів, які дотримувались епігенетичної

дієти, збагаченої 5 мг фолієвої кислоти, група Б — 55 пацієнтів, що не дотримувалися жодної дієти. Розподіл пацієнтів у групи проводили з урахуванням наявного рівня фолієвої кислоти (референтні значення — 4,6—18,7 нг/мл). У групу А залучено пацієнтів з низьким рівнем фолієвої кислоти, у групу Б — з нормальним рівнем фолієвої кислоти.

Діагноз мігрени підтверджували за критеріями International Headache Society [11]. Перед дослідженням усіх учасників оцінили за допомогою шкали оцінки непрацездатності (MIDAS) [18], яка дає змогу визначити кількість продуктивних днів, втрачених через головний біль мігренозного типу за попередніх 3 міс (тобто інвалідність від мігрени). Також у всіх пацієнтів визначали частоту головного болю. Оцінку інтенсивності головного болю проводили за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) [15, 20]. Психоемоційний статус на початку та в кінці дослідження оцінювали за допомогою шкали тривоги Гамільтона і шкали депресії Бека [3, 10].

У всіх пацієнтів з мігренню визначали вміст фолієвої кислоти та гомоцистеїну в крові за допомогою імунохімічного методу з електрохемілюмінесцентною детекцією. Референтні показники гомоцистеїну становили < 15 мкмоль/л. Усі обстеження проводили в ранкові години натще.

Статистичну обробку даних виконано із застосуванням програми GraphPadPrism version 9.3.0. Оцінку статистичної значущості отриманих результатів проводили на рівні значущості не менше 95% ($p < 0,05$). Для з'ясування сили взаємозв'язку між показниками двох вибірок визначали коефіцієнт кореляції.

Результати та обговорення

До початку дослідження середня концентрація фолієвої кислоти в групі А була статистично значущо ($p = 0,003$) нижчою, ніж у групі Б ($(6,5 \pm 5,1)$ нг/мл, що відповідає нормі) (табл. 1). Середній рівень гомоцистеїну у групі А був підвищеним, тоді як у групі Б — відповідав нормі ($p = 0,04$). За високою частотою мігрени та її інтенсивністю групи статистично значущо не відрізнялися ($p > 0,05$).

У групі А середній бал за шкалою тривоги Гамільтона перевищував показник у групі Б, тоді як середній бал за шкалою депресії Бека був нижчим за такий у групі Б. Середній ступінь соціально-побутової дезадаптації за шкалою MIDAS у групі А відповідав III ступеню дезадаптації, у групі Б — II ступеню ($p = 0,035$).

У групі А на тлі застосування епігенетичної дієти, збагаченої фолієвою кислотою, статистично значущо ($p = 0,001$) підвищився середній рівень фолієвої кислоти, а також статистично значущо ($p = 0,003$) знизився середній рівень гомоцистеїну (табл. 2). Щодо показників головного болю у пацієнтів з групи А виявлено статистично значуще зниження інтенсивності та частоти головного болю ($p = 0,02$ та $p = 0,04$), тоді як у групі Б ці показники

Таблиця 1

Клінічні характеристики груп пацієнтів на початку дослідження

Показник	Група А (n = 75)	Група Б (n = 55)
Фолієва кислота, нг/мл	2,8 ± 3,6	6,5 ± 5,1*
Гомоцистеїн, мкмоль/л	17,8 ± 2,5	9,5 ± 3,6*
Оцінка за ВАШ	7,8 ± 4,3	5,3 ± 3,2
Оцінка за шкалою тривожності Гамільтона, бал	15 ± 3,5	10 ± 4,0
Оцінка за шкалою депресії Бека, бал	10,3 ± 2,6	12,8 ± 3,3
Частота нападів за останніх 3 міс	7,09 ± 3,5	5,8 ± 4,1
Оцінка за шкалою MIDAS	13,7 ± 4,4	8,5 ± 5,2*

* Статистично значуща різниця щодо групи А ($p < 0,05$).

не зазнали статистично значущих змін. Загальне зниження середнього рівня тривоги за шкалою Гамільтона відзначено в групі А через 3 міс застосування епігенетичної дієти ($p = 0,03$). Зафіксовано значне зниження середнього балу за шкалою MIDAS у групі А ($p = 0,009$).

За даними кореляційного аналізу лише у пацієнтів з групи А виявлено прямо пропорційну залежність між рівнем гомоцистеїну та оцінкою за шкалою тривоги Гамільтона (рис. 1) і за шкалою MIDAS ($r = 0,697$, $p = 0,001$ та $r = 0,557$, $p = 0,02$), а також обернено пропорційний зв'язок між рівнем фолієвої кислоти та оцінкою за шкалою депресії Бека ($r = -0,54$, $p = 0,025$) (рис. 2).

При аналізі результатів дослідження виявлено нормалізацію рівня фолієвої кислоти та значне зниження рівня гомоцистеїну на тлі застосування епігенетичної дієти, збагаченої фолієвою кислотою, що супроводжувалося статистично значущим зниженням інтенсивності головного болю

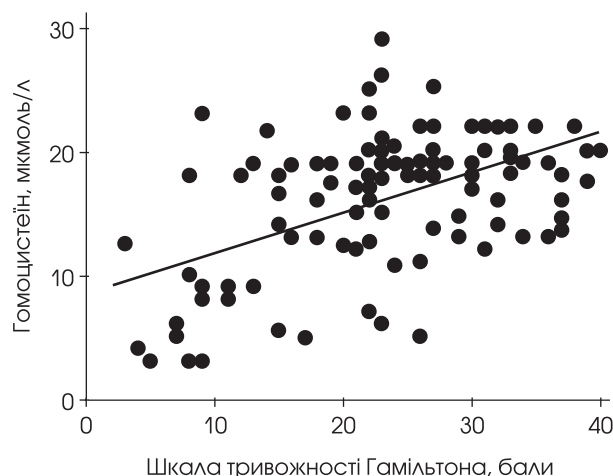


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між рівнем гомоцистеїну та оцінкою за шкалою тривоги Гамільтона у пацієнтів у групі А

Таблиця 2

Клінічні характеристики групи А до та після застосування епігенетичної дієти (n = 75)

Показник	До дієти	Після дієти
Фолієва кислота, нг/мл	2,8 ± 3,6	5,3 ± 4,1*
Гомоцистеїн, мкмоль/л	17,8 ± 2,5	12,06 ± 3,2*
Оцінка за ВАШ	7,8 ± 4,3	4,7 ± 2,9*
Оцінка за шкалою тривожності Гамільтона, бал	15,0 ± 3,5	9,2 ± 2,7*
Оцінка за шкалою депресії Бека, бал	10,3 ± 2,6	12,8 ± 3,3
Частота нападів за останніх 3 міс	7,09 ± 3,5	3,8 ± 2,8*
Оцінка за шкалою MIDAS	13,7 ± 4,4	8,5 ± 3,6*

* Статистично значуща різниця щодо значення показника до дієти ($p < 0,05$).

та зменшення частоти нападів мігрені, а також поліпшенням якості життя пацієнтів з мігренню. Отримані результати певною мірою узгоджуються з даними S. Menon та співавт. [25], які показали, що добавка фолієвої кислоти у дозі 1 мг виявилася корисною для профілактики нападів мігрені, поліпшення якості життя та психоемоційного тла.

Установлено прямо пропорційну залежність між вмістом гомоцистеїну і рівнем тривоги та оцінкою за шкалою MIDAS. Виявлені зміни можуть свідчити про те, що пошкоджувальна дія гіпергомоцистеїнемії може лежати в основі її несприятливого впливу на нейрони в мозку пацієнтів [6]. Як зазначено вище, надлишок гомоцистеїну може бути шкідливим для судин і відігравати роль у патогенезі мігрені, особливо при мігрені з аурую [13]. Прямо пропорційний зв'язок між рівнем гомоцистеїну та мігренню є предметом дискусії, оскільки лише у кількох дослідженнях оцінювали рівень гомоцистеїну у пацієнтів із мігренню [24].

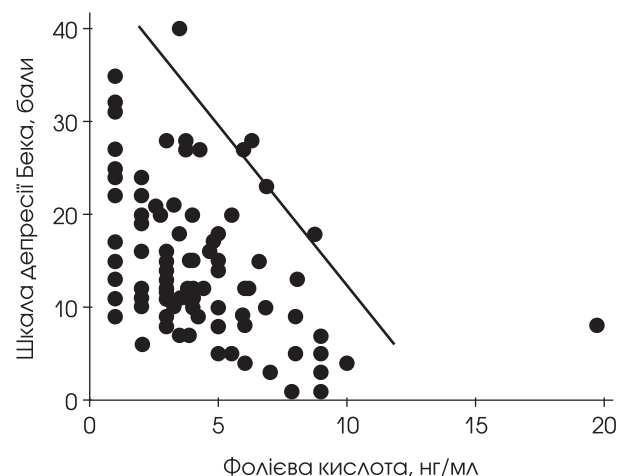


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між рівнем фолієвої кислоти та оцінкою за шкалою депресії Бека у пацієнтів у групі А

У нашому дослідженні встановлено, що вживання фолієвої кислоти в певних дозуваннях у пацієнтів з мігренню у разі вихідного її дефіциту відіграє важливу роль у зниженні рівня гомоцистеїну і зменшенні симптомів, пов'язаних з мігренню. Наявність обернено пропорційного зв'язку між рівнем фолієвої кислоти та оцінкою за шкалою депресії Бека може свідчити про ймовірно важливе значення фолієвої кислоти для нормального психоемоційного стану пацієнтів з мігренню. Дефіцит фолієвої кислоти призводить до гіпометилування ДНК, яке, як припускають, спричиняє напад мігрени, може посилювати біль та призводити до виникнення депресивних розладів [17]. Фолієва кислота необхідна для метилування ДНК. Її наявність у дієті сприятливо впливає на мігрень [18]. Необхідно провести додаткові дослідження, щоб зрозуміти доцільність використання харчових добавок, що містять різні дози фолієвої кислоти, вітаміну B₆ і B₁₂, не лише для зменшення симптомів мігренозного головного болю, а і для тривалого їхнього впливу на мігрень.

Конфлікту інтересів немає.

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

Література

- Anderson O. S., Sant K. E., Dolinoy D. C. Nutrition and epigenetics: An interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation // *J. Nutr. Biochem.* — 2012. — Vol. 23. — P. 853—859. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.03.003.
- Balashova O. A., Visina O., Borodinsky L. N. Folate action in nervous system development and disease // *Dev. Neurobiol.* — 2018. — Vol. 78. — P. 391—402. doi: 10.1002/dneu.22579.
- Beck A., Ward S. T., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An inventory for measuring depression // *Archives of General Psychiatry.* — 1961. — N 4. — P. 561—571. doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.
- Cioffi F., Senese R., Lasala P. et al. Fructose-rich diet affects mitochondrial DNA damage and repair in rats // *Nutrients.* — 2017. — Vol. 9. — P. 323. doi: 10.3390/nu9040323.
- Esse R., Barroso M., Tavares de Almeida I., Castro R. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: State-of-the-Art // *Int. J. Mol. Sci.* — 2019. — Vol. 20. — P. 867. doi: 10.3390/ijms20040867.
- Field M. S., Kamynina E., Chon J., Stover P. J. Nuclear folate metabolism // *Annu. Rev. Nutr.* — 2018. — Vol. 38. — P. 219—243. doi: 10.1146/annurev-nutr-071714-034441.
- Fila M., Chojnacki C., Chojnacki J., Blasiak J. Is an «epigenetic diet» for migraines justified? The case of folate and DNA methylation // *Nutrients.* — 2019. — Vol. 11(11). — P. 2763. doi: 10.3390/nu11112763.
- Ganesan A. Multitarget drugs: an epigenetic epiphany // *Chem Med. Chem.* — 2016. — Vol. 11. — P. 1227—1241. doi: 10.1002/cmcd.201500394.
- Gazerani P. Migraine and diet // *Nutrients.* — 2020. — Vol. 12(6). — P. 1658. doi: 10.3390/nu12061658.
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // *Br. J. Med. Psychol.* — 1959. — Vol. 32. — P. 50—55.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) the International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. // *Cephalalgia.* — 2018. — Vol. 38. — P. 1—211.
- Hindiyeh N., Zhang N., Farrar M. et al. The role of diet and nutrition in migraine triggers and treatment: a systematic literature review // *Headache.* — 2020. — Vol. 60(7). — P. 1300—1316. doi: 10.1111/head.13836.
- Isobe C., Terayama Y. A remarkable increase in total homocysteine concentrations in the CSF of migraine patients with aura // *Headache.* — 2010. — Vol. 50. — P. 1561—1569.
- Lan X., Field M. S., Stover P. J. Cell. cycle regulation of folate-mediated one-carbon metabolism // *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* — 2018. — Vol. 10. — e1426. doi: 10.1002/wsbm.1426.
- Lea R. et al. The effects of vitamin supplementation and MTHFR (C677T) genotype on homocysteine-lowering and migraine disability // *Pharmacogenet Genomics.* — 2009. — Vol. 19(6). — P. 422—428. doi: 10.1097/FPC.0b013e32832af5a3.
- Meijers J. M., Schueren M. A. V. B., Schols J. M., Soeters P. B., Halfens R. J. G. Defining malnutrition: Mission or mission impossible? // *Nutrients.* — 2010. — Vol. 26. — P. 432—440. doi: 10.1016/j.nut.2009.06.012.
- Meijers J. M., van Bokhorst-de van der Schueren M. A., Schols J. M., Soeters P. B., Halfens R. J. G. Defining malnutrition: Mission or mission impossible? // *Nutrition.* — 2010. — Vol. 26. — P. 432—440.
- Menon S., Nasir B., Avgan N. et al. The effect of 1 mg folic acid supplementation on clinical outcomes in female migraine with aura patients // *The Journal of Headache and Pain.* — 2016. — Vol. 17(1). — P. 60. doi: 10.1186/s10194-016-0652-7.
- Moore K., Hughes C. F., Ward M., Hoey L., McNulty H. Diet, nutrition and the ageing brain: Current evidence and new directions // *Proc. Nutr. Soc.* — 2018. — Vol. 77. — P. 152—163. doi: 10.1017/S0029665117004177.
- Sadeghi O., Maghsoudi Z., Askari G., Khorvash F., Feizi A. Association between serum levels of homocysteine with characteristics of migraine attacks in migraine with aura // *J. Res. Med. Sci.* — 2014. — Vol. 19. — P. 1041—1045.
- Sergi D., Naumovski N., Heilbronn L. K. et al. Mitochondrial (Dys) function and insulin resistance: from pathophysiological molecular mechanisms to the impact of diet // *Front. Physiol.* — 2019. — Vol. 10. — P. 532. doi: 10.3389/fphys.2019.00532.
- Siennicka A., Zuchowski M., Chelstowski K., Cnotliwy M., Clark J. S., Jastrzebska M. Homocysteine-enhanced proteolytic and fibrinolytic processes in thin intraluminal thrombus and adjacent wall of abdominal aortic aneurysm: study in vitro // *Biomed. Res. Int.* — 2018. — Vol. 2018. — P. 3205324. doi: 10.1155/2018/3205324.

Висновки

Дієтичне втручання завжди привабливе, оскільки воно рідко пов'язане із серйозними побічними ефектами. Однак навіть проста дієта містить велику кількість компонентів, які можуть взаємодіяти з багатьма генами різними способами. Це може призвести до наслідків, які важко передбачити.

Виявлено докази наявності впливу змін вмісту гомоцистеїну і фолієвої кислоти в крові пацієнтів з мігренню на тяжкість головного болю та якість життя на тлі епігенетичної дієти.

Застосування епігенетичної дієти в профілактиці та лікуванні мігрени, патогенез якої пов'язаний зі зміною епігенетичного профілю, потребує подальшого вивчення, оскільки важко передбачити кінцевий ефект дієти через її низьку специфічність до епігенома та велику кількість взаємодій між активними компонентами дієти.

Роль епігенетичних модифікацій при мігрени точно не відома, але епігенетика вважається перспективним напрямом у профілактичному лікуванні цього складного захворювання, що інвалідизує.

23. Soda K. Polyamine metabolism and gene methylation in conjunction with one-carbon metabolism // *Int. J. Mol. Sci.* — 2018. — Vol. 19. — 3106. doi: 10.3390/ijms19103106.
24. Stewart W. F. et al. Validity of an illness severity measure for headache in a population sample of migraine sufferers // *Pain.* — 1999. — Vol. 79 (2–3). — P. 291–301. doi: 10.1016/S0304-3959(98)00181-X.
25. Stewart W. F., Lipton R. B., Whyte J. et al. An international study to assess reliability of the migraine disability assessment (MIDAS) score // *Neurology.* — 1999. — Vol. 53. — P. 988–994. doi: 10.1212/WNL.53.5.988.
26. Sutherland H., Albury C., Griffiths L. R. Advances in genetics of migraine // *The Journal of Headache and Pain.* — 2019. — Vol. 20 (1). — P. 72. doi: 10.1186/s10194-019-1017-9.

O. O. KOPCHAK, O. Y. HRYTSENKO

Private Higher Education Institution «Kyiv Medical University», Kyiv

The effect of an epigenetic diet on migraine patients

Migraine is a common type of primary headache disorder, distinguished by recurrent attacks of moderate to severe unilateral throbbing pain, often accompanied by symptoms such as nausea, photophobia, and phonophobia.

Objective — to study the effect of epigenetic diet on frequency and intensity of migraine headache attacks, indicators of psycho-emotional status and quality of life of migraine patients.

Methods and subjects. 130 people aged from 18 to 55 years (average age — 38.6 ± 8.3 years) were examined, of which 15 (11.5%) were men and 115 (88.4%) were women. The patients were distributed into two groups: group A — patients who followed an epigenetic diet enriched with 5 mg of folic acid, group B — patients who did not follow any diet. The diagnosis of migraine was confirmed using the criteria of the International Headache Society. Before the study, all participants were assessed using the Work Disability Assessment Scale (MIDAS). Also, the frequency of headache was determined in all patients. Headache intensity was assessed using a visual analog scale (VAS). Psychoemotional status at the beginning and at the end of the study was assessed using the Hamilton Anxiety Scale and the Beck Depression Scale. In all patients, the content of folic acid and homocysteine in the blood was determined using an immunochemical method with electrochemiluminescence detection.

Results. When analyzing the data before the start of the study, it was found that the average concentration of folic acid in group A was 2.8 ± 3.6 ng/ml and was significantly lower than in group B ($p=0.003$). The average level of homocysteine was different in both groups ($p=0.04$). In group A, against the background of using an epigenetic diet, the average level of folic acid remarkably increased ($p=0.001$), and the average level of homocysteine significantly decreased ($p=0.003$). Also, in group A, a notable decrease in the intensity and frequency of headache was found ($p=0.02$; $p=0.04$), a decrease in the average level of anxiety according to the Hamilton scale (from 15.0 ± 3.5 points to 9 ± 2 points) ($p=0.03$). A direct relationship between the level of homocysteine and the score on the Hamilton Anxiety Scale and the MIDAS scale was established, as well as a negative correlation between the level of folic acid and the score on the Beck Depression Scale.

Conclusions. Evidence of the influence of changes in the content of homocysteine and folic acid in the blood of patients with migraine against the background of an epigenetic diet on the severity of headache and quality of life was revealed. The use of an epigenetic diet in the prevention and treatment of migraine needs further study, as it is difficult to predict the final effect of the diet due to its low specificity to the epigenome and the large number of interactions between the active components of the diet.

Keywords: migraine, epigenetic diet, folic acid, homocysteine.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Копчак О.О., Гриценко О.Є. Вплив епігенетичної дієти на пацієнтів з мігрєнню // Український неврологічний журнал. — 2022. — №3–4. — С.34–38. <http://doi.org/10.30978/UNJ2022-3-34>.

Копчак ОО, Грытсенко ОY. The effect of an epigenetic diet on migraine patients (in Ukrainian). *Ukrainian Neurological Journal.* 2022;3–4:34-38. <http://doi.org/10.30978/UNJ2022-3-34>.



I. O. КЕДИК, Є. І. ШАЛКОВСЬКИЙ,
I. I. ШАПОВАЛ, М. А. СТАНІСЛАВЧУК

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Крос-культуральна адаптація та валідизація українськомовної версії Standardized Evaluation of Pain (StEP) — інструменту оцінки нейропатичного болю в нижній частині спини у хворих на анкілозівний спондиліт

Мета — створити українськомовну версію Standardized Evaluation of Pain (StEP) шляхом перекладу та крос-культуральної адаптації з подальшою валідизацією у хворих на анкілозівний спондиліт (АС).

Матеріали і методи. Переклад та крос-культуральну адаптацію опитувальника StEP проводили згідно зі стандартними рекомендаціями Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. Обстежено 49 хворих зі встановленим діагнозом АС за модифікованими Нью-Йоркськими критеріями і тривалістю болю в нижній частині спини ≥ 3 міс та 31 особу контрольної групи. Активність АС у хворих оцінювали за допомогою індексів ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) та BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), функціональний стан — за індексами BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) і BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index). Для оцінки якості життя хворих на АС застосовували індекс ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire). Інтенсивність болю у хворих на АС визначали за допомогою візуальної аналогової шкали. Для порівняння отриманих результатів за опитувальником StEP використано Лідську шкалу оцінки нейропатичного болю (The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs (LANSS)) та опитувальник DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions). Статистичний аналіз результатів проведено за допомогою методів варіаційної статистики з використанням пакета прикладних програм SPSS22 (SPSS Inc.).

Результати. Згідно з індексами активності захворювання у хворих на АС переважала висока та дуже висока активність захворювання: середнє значення за ASDAS — $3,8 \pm 0,8$, за BASDAI — $5,5 \pm 1,2$. Функціональні розлади за BASFI становили у середньому — $5,2 \pm 1,8$, обсяг рухів у хребті за BASMI — $5,2 \pm 2,3$. Якість життя хворих на АС за ASQoL у середньому становила $8,3 \pm 4,4$. Інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою — $6,1 \pm 1,5$. Надійність українськомовної версії опитувальника StEP оцінено методом тест-ретест з інтервалом 7 днів у 22 хворих на АС. Аналіз отриманих даних засвідчив високу надійність опитувальника StEP (внутрішньокласовий коефіцієнт кореляції становив 0,987). Коефіцієнт альфа Кронбаха (0,987) підтвердив внутрішню узгодженість українськомовної версії опитувальника StEP. Чутливість опитувальника StEP засвідчила наявність тісної парної кореляції (коефіцієнт кореляції Спірмена — 0,955). Тестування опитувальника StEP у хворих на АС виявило наявність нейропатичного болю у 55,1% випадків. Значення опитувальника StEP у хворих на АС у середньому становило $4,6 \pm 5,3$, у контрольній групі — $0,1 \pm 0,4$. Фінальні значення опитувальника StEP статистично значущо корелювали із показниками за LANSS та DN4 ($p < 0,01$).

Висновки. Створено українськомовну версію опитувальника StEP, проведено його крос-культуральну адаптацію і валідизацію. Українськомовна версія опитувальника StEP показала достатній рівень надійності та валідності для використання в науковій і лікувальній практиці для українськомовної популяції. У хворих на АС за допомогою українськомовної версії опитувальника StEP наявність нейропатичного компонента больового синдрому виявлено у 55% випадків, що слід враховувати при лікуванні цієї когорти хворих.

Ключові слова: анкілозівний спондиліт, больовий синдром, біль у нижній частині спини, нейропатичний біль, Standardized Evaluation of Pain (StEP).

Стаття надійшла до редакції 29 липня 2022 р.

Анкілозивний спондиліт (АС) є хронічним системним запальним захворюванням сполучної тканини з переважним ураженням сакроіліальних з'єднань та хребта, формуванням синдесмофітів і анкілозів, що може поєднуватись з ентезитом, увеїтом та ураженням внутрішніх органів [7, 14].

Хронічний больовий синдром при АС є одним із провідних виявів захворювання [24], що значною мірою впливає на функціональну здатність, якість життя та працездатність хворих [12, 17]. Однією з найпоширеніших локалізацій болю при АС є біль у нижній частині спини [1, 24]. Відомо, що персистення хронічного болю в нижній частині спини у хворих на АС може бути зумовлене не лише запальною реакцією, а і наявністю нейропатичного компонента больового синдрому [19].

Нейропатичний біль — це біль, що виникає внаслідок ураження нервової тканини або захворювань соматосенсорної нервової системи, зокрема периферичних волокон (А β , А δ та С) та центральних нейронів [15].

Такі відчуття, як дотик, тиск, біль, температура, рух, вібрація, сприймаються соматосенсорною системою. До складу соматосенсорних нервів у шкірі, м'язах, суглобах та фасціях входять терморорецептори, механорецептори, хеморецептори, пропріорецептори і ноцицептори, сигнали від яких надходять до спинного, а потім — головного мозку для подальшої обробки [11]. Ураження або захворювання соматосенсорної нервової системи можуть призводити до зміни передачі сенсорних сигналів у спинний і головний мозок, що в подальшому може спричинити активацію механізмів формування нейропатичного болю [22].

Нейропатичний біль характеризується аномальною гіперчутливістю до подразників (гіпералгезія) та патологічним сприйняттям ноцицепторами допорогових подразників (алодинія) [8]. У пацієнтів, які страждають на нейропатичний біль, больові відчуття сприймаються зазвичай раптово і можуть виявлятися за відсутності подразнювальних стимулів [11].

Найчастіше пацієнти із нейропатичним болем скаржаться на появу спонтанного, стимулнезалежного болю або надмірного больового відчуття після дії незначного подразнення. Спонтанний біль (безперервний або періодичний) зазвичай описують як пекучий, стріляючий, подібний до враження електричним струмом [5, 8]. Несвоєчасна діагностика симптомів нейропатичного болю та відсутність належного лікування спричиняють хронізацію больового синдрому і зниження адекватної відповіді на терапію [2, 9].

У медичній та науковій практиці застосовують низку інструментів для виявлення нейропатичного болю, однак не всі вони відображують різноманітність виявів та складність основних механізмів формування больового синдрому. Особливо це стосується хворих на АС, у більшості яких одночасно співіснують як ноцицептивний, так

і нейропатичний компонент болю. Для детальнішої оцінки симптомів та ознак, що диференціюють больовий синдром, у 2009 р. Joachim Scholz із групою авторів запропонували новий інструмент для визначення нейропатичного компонента больового синдрому — Standardized Evaluation of Pain (StEP) [20]. Цей застосунок містить найбільшу кількість об'єктивних методів дослідження для виявлення нейропатичного болю, що дає змогу об'єктивізувати його діагностику.

До складу StEP входить коротке структуроване опитування, що містить 6 запитань, і 10 стандартизованих фізикальних тестів, які проводять біля ліжка пацієнта. На думку авторів, складові опитувальника найкраще диференціюють нейропатичний варіант больового синдрому від ноцицептивного, а оцінка отриманих результатів дає змогу детальніше визначити наявність нейропатичного болю. Нині існує лише оригінальна версія опитувальника англійською мовою.

Мета роботи — створити україномовну версію Standardized Evaluation of Pain (StEP) шляхом перекладу та крос-культуральної адаптації з подальшою валідацією у хворих на АС.

Матеріали і методи

Переклад

Процедуру перекладу здійснювали згідно зі стандартними рекомендаціями «Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures» [3] після отримання згоди від одного з авторів — Joachim Scholz. Відповідно до цих рекомендацій процес перекладу передбачав 5 етапів:

1. Переклад оригінальної версії StEP двома незалежними перекладачами.
2. Створення об'єднаної україномовної версії опитувальника StEP на підставі аналізу розбіжностей між двома варіантами перекладу.
3. Зворотний переклад об'єднаної україномовної версії StEP двома носіями англійської мови, які вільно спілкуються українською мовою, причому обидва перекладачі не були поінформовані про наявність оригінальної англійської версії опитувальника.
4. Фаза крос-культуральної адаптації, яку проводила робоча група, до складу якої входили фахівці в галузі охорони здоров'я, незалежні перекладачі, перекладачі українською та англійською мовами та методист-філолог. Після отриманих результатів група експертів проаналізувала результати перекладу оригінальної версії StEP та узгодила її префінальну версію.
5. Тестування префінальної україномовної версії StEP у хворих на АС з урахуванням віку, статі, тривалості захворювання та рівня освіти.

Пацієнти

У дослідженні взяли участь 49 хворих із установленням діагнозом АС за модифікованими

Нью-Йоркськими критеріями [21] і тривалістю болю в нижній частині спини ≥ 3 міс. Усі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні у високо-спеціалізованому центрі ревматології, остеопорозу та біологічної терапії Вінницької обласної клінічної лікарні імені М. І. Пирогова.

Хворобоспецифічні інструменти для оцінки захворювання

Активність АС у хворих оцінювали за допомогою індексів ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [18] та BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [15], функціональний стан — за індексами BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [6] і BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) [16]. Для оцінки якості життя хворих на АС застосовували індекс ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire) [10]. Інтенсивність болю у хворих на АС визначали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ).

Для порівняння отриманих за допомогою StEP результатів у наших хворих використали ще два опитувальники для виявлення нейропатичного болю — Лідську шкалу оцінки нейропатичного болю (The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs (LANSS)) [4] та опитувальник DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions) [5].

Як контроль обстежено 31 особу без АС чи інших захворювань з ознаками больового синдрому. Після ознайомлення з метою дослідження усі учасники підписали інформовану згоду щодо участі в ньому.

Статистичний аналіз

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено за допомогою методів варіаційної статистики з використанням пакета прикладних програм SPSS22 (SPSS Inc.).

Надійність україномовної версії StEP оцінено методом тест-ретест у 22 пацієнтів з інтервалом 7 днів. Внутрішню узгодженість опитувальника оцінювали за допомогою розрахунку коефіцієнта альфа Кронбаха.

Дані наведено як середнє арифметичне значення та стандартне відхилення ($M \pm SD$).

Стандартизована оцінка болю за StEP

Оцінено симптоми та ознаки болю за допомогою структурованого опитування і стандартизованого фізикального обстеження пацієнта.

Під час структурованого інтерв'ю досліджували локалізацію, характеристики болю, тривалість та умови його виникнення. Пацієнт відповідав на запитання, описуючи біль, який він відчував протягом останніх 24 год.

Фізикальне обстеження проводили біля ліжка хворого. Воно передбачало виконання низки тестів:

- дослідження шкіри. Лікар оцінював наявність будь-яких змін шкіри пацієнта, представлених в опитувальнику;

- дослідження реакції на точкову тактильну стимуляцію. Для цього використовують дві нитки фон Фрея силою 2 та 26 г. Лікар проводить пацієнту по чотири стимуляції кожною ниткою однакової сили прикладання. Реакцію вважають не зниженою, якщо три із чотирьох стимуляцій показують нормальну відповідь, і позитивною, якщо три із чотирьох стимуляцій спричинили болісну відповідь;

- дослідження реакції на тиск тупим предметом. Дослідження виконують за допомогою гумки олівця діаметром 5—8 мм. Кінець олівця не має бути металевим для уникнення холодової чутливості. Олівець прикладають до шкіри пацієнта із силою, щоб на шкірі утворилось заглиблення, та утримують у цій позиції протягом 10 с. Реакцію вважають не зниженою, якщо пацієнт відчуває прикладання олівця до шкіри, та позитивною, якщо тиск натискання спричинив у пацієнта больові відчуття;

- дослідження реакції на рух пензлем. Дослідження виконують за допомогою м'якого пензля (завширшки 1 см), який рухають по шкірі пацієнта в постійному напрямку зі швидкістю 3—5 см/с, повторюючи тричі. Реакцію вважають зниженою за відсутності відчуття руху пензля у двох із трьох стимуляцій і позитивною, якщо рух пензлем спричиняє больові відчуття в двох із трьох стимуляцій;

- дослідження реакції на вібрацію. Дослідження виконують за допомогою стандартного камертона (128 Гц), який устанавлюють на кістку в ділянці болю та оцінюють реакцію з/без вібрації. Реакцію вважають зниженою, якщо пацієнт не може відрізнити камертон, що вібрує, від камертона без вібрації;

- дослідження реакції на укол голкою. Дослідження виконують за допомогою стандартної голки середнього розміру. Голку притискають до шкіри з достатнім тиском, щоб спричинити больову реакцію, не залишаючи сліду. Реакцію на поколювання голкою вважають зниженою за відсутності її відчуття в двох із трьох стимуляцій та позитивною, якщо інтенсивність болю на поколювання голкою перевищує таку нормальної больової відповіді в двох із трьох стимуляцій;

- дослідження теплової реакції. Для цього використовують латунний стрижень діаметром 10—15 мм з температурою 40 °С. Стрижень зберігають у термос-вакуумній колбі, наповненій водою відповідної температури. Перед початком дослідження стрижень протирають насухо. Надалі прикладають до шкіри пацієнта і тримають упродовж 10 с. Реакцію на тепловий стимул вважають зниженою за відсутності відчуття тепла у ділянці прилягання стрижня та позитивною, якщо при прикладанні стрижня пацієнт відчуває больові відчуття;

- дослідження холодової реакції. Для дослідження використовують такий самий латунний стрижень, як і для теплової реакції, але температура використання і температура зберігання відповідають 20 °С. Результат оцінюють після 10-секундного контакту стрижня зі шкірою пацієнта.

Реакцію на холодний стимул вважають зниженою за відсутності відчуття холоду в ділянці прилягання стрижня і позитивною, якщо при прикладанні стрижня пацієнт відчуває больові відчуття;

- часова сумація болю. Для дослідження використовують нитку von Frey на 26 г. Стимуляцію проводять шляхом повторного прикладання нитки до шкіри пацієнта зі швидкістю 1—2 рази на секунду протягом 30 с. Реакцію вважають позитивною, якщо безболісна реакція після першого стимулу перетворюється на біль під час повторного стимулу або якщо початкова больова реакція посилюється при повторному стимулюванні;

- тест із підніманням прямої ноги. Дослідження проводять лише у пацієнтів з болем у спині або нижніх кінцівках. Уражену кінцівку, випрямлену в коліні, піднімають під кутом 90°, якщо підйом не обмежений болем. Тест повторюють, але піднімають кінцівку, зігнуто в колінному суглобі. Відтворення симптому здійснюють повторним підніманням кінцівки, розігнутої в коліні. Результат вважають позитивним, якщо біль виник у дерматомі нижньої кінцівки (вище або нижче за коліно) при підніманні розігнутої в коліні кінцівки. Біль, спричинений радикулопатією, зазвичай знижується чи відсутній при підйомі кінцівки із зігнутим коліном.

Усі результати, отримані у зазначених тестах, фіксує лікар в опитувальнику StEP. Для пацієнта запропоновані відповіді «так» або «ні». Якщо тест спричинив больові відчуття, то пацієнта просять оцінити інтенсивність болю від 1 до 10 балів за числовою шкалою болю (ЧШБ), де 0 балів — відсутність болю, 10 балів — максимальний для пацієнта біль.

Оригінальну (англомовну) та фінальну україномовну версію StEP наведено в додатку.

Результати та обговорення

Клініко-демографічні дані хворих на АС, які взяли участь у дослідженні, наведено в табл. 1. Аналіз даних анамнезу виявив, що у групі обстежених переважали особи чоловічої статі (67,3%), середній вік учасників становив (42,0 ± 8,8) року, тривалість основного захворювання — від 1 до 15 років (у середньому — (6,8 ± 3,5) року).

У хворих на АС переважала висока та дуже висока активність захворювання. Згідно з отриманими даними, середнє значення індексу ASDAS становило 3,8 ± 0,8, BASDAI — 5,5 ± 1,2. Наявність антигену HLA-B27 виявлено у 63,3% хворих.

У 79,6% пацієнтів спостерігали тяжкі функціональні розлади (BASFI ≥ 4), а обсяг рухів у хребті за BASMI в середньому становив 5,2 ± 2,3. За даними специфічного опитувальника ASQoL, якість життя у хворих на АС у середньому становила 8,3 ± 4,4.

Проаналізували кожен пункт опитувальника StEP, який враховується при підрахунку фінальних значень. Показники середніх значень, стандартних відхилень та кореляційних зв'язків наведено в табл. 2. Середні значення показників тесту

Таблиця 1
Клініко-демографічна характеристика хворих на анкілозивний спондиліт (n = 49)

Показник	Значення
Чоловіки	33 (67,3%)
Жінки	16 (32,7%)
Вік, роки	42 ± 8,8
Тривалість захворювання, роки	6,8 ± 3,5
Рентгенологічна стадія	
I	4 (8,2%)
II	17 (34,7%)
III	20 (40,8%)
IV	8 (16,3%)
Оцінка за ВАШ	6,1 ± 1,5
HLA-B27	
Позитивний	31 (63,3%)
Негативний	18 (36,7%)
Активність захворювання за ASDAS	3,8 ± 0,8
Помірна	2 (4,1%)
Висока	28 (57,1%)
Дуже висока	19 (38,8%)
Активність захворювання за BASDAI	5,5 ± 1,2
Помірна	6 (12,2%)
Висока	39 (79,6%)
Дуже висока	4 (8,2%)
Функціональні порушення за BASFI	5,2 ± 1,8
BASFI ≥ 4	39 (79,6%)
Метрولوجічний індекс BASMI	5,2 ± 2,3
Якість життя за ASQoL	8,3 ± 4,4

Таблиця 2
Надійність StEP тест-ретесту у хворих на анкілозивний спондиліт

Запитання	Тест (n = 22)	Ретест (n = 22)	Кореляція Пірсона	p
2.3	-2,00 ± 0,00	-1,91 ± 0,42	—	—
3	-0,23 ± 0,43	-0,18 ± 0,39	0,869	< 0,01
5	0,64 ± 0,49	0,59 ± 0,51	0,909	< 0,01
7	-0,27 ± 0,88	-0,14 ± 0,64	0,690	< 0,01
9	0,18 ± 0,39	0,18 ± 0,39	0,694	< 0,01
10	0,18 ± 0,59	-0,09 ± 0,43	0,960	< 0,01
11.1	0,95 ± 0,21	1,00 ± 0,00	—	—
12	1,45 ± 0,91	1,45 ± 0,91	0,542	< 0,01
14	0,68 ± 1,29	0,55 ± 1,18	0,869	< 0,01
15	-0,77 ± 0,43	-0,77 ± 0,43	0,741	< 0,01
16.1	4,14 ± 3,52	4,14 ± 3,52	0,999	< 0,01

Д О Д А Т О К

Оригінальна англomовна та українomовна версії опитувальника Standardized Evaluation of Pain

Standardized Evaluation of Pain (StEP)
Neuropathic Pain

INTERVIEW

1. Location

- 1.1. Is your pain superficial, e.g. located in the skin? Yes No
- 1.2. Is your pain deep, e.g. in muscles, bones or internal organs? Yes No

2. Temporal characteristics

- 2.1. Does your pain come and go in episodes that last for minutes or hours, with a pain-free period between these episodes? Yes No
- 2.2. What is the intensity of your pain during these episodes? NRS
Enter 0 (zero) if the pain does not manifest in episodes
- 2.3. Do you feel pain all the time? Yes No
- 2.4. What is the intensity of this ongoing pain? NRS
Enter 0 (zero) if there is no ongoing pain

3. Quality

Which of the following words would you choose to describe your pain?

- | | | |
|---|---|---|
| 3.1. <input type="checkbox"/> Burning | 3.6. <input type="checkbox"/> Stabbing | 3.11. <input type="checkbox"/> Cold |
| 3.2. <input type="checkbox"/> Cramping | 3.7. <input type="checkbox"/> Shooting | 3.12. <input type="checkbox"/> Stinging |
| 3.3. <input type="checkbox"/> Throbbing | 3.8. <input type="checkbox"/> Squeezing | 3.13. <input type="checkbox"/> Like an electric shock |
| 3.4. <input type="checkbox"/> Sharp | 3.9. <input type="checkbox"/> Dull | 3.14. <input type="checkbox"/> Tender |
| 3.5. <input type="checkbox"/> Pulling | 3.10. <input type="checkbox"/> Painful pins and needles | 3.15. <input type="checkbox"/> Spreading |

4. Pain evoked by activity or body position

- 4.1. Is your pain caused by activity, e.g. when you are moving an arm or a leg, turning or bending your back, when you are walking, coughing or chewing? Yes No
- 4.2. Is your pain caused by a particular position of your body, e.g. when you are sitting or lying flat? Yes No

5. Nonpainful sensations

Do you suffer from unpleasant nonpainful sensations that are...

- 5.1. Tingling, like pins and needles? Yes No
- 5.2. Itching? Yes No
- 5.3. Warm or cold? Yes No

6. Current pain

- 6.1. Are you in pain right now? Yes No
- 6.2. What is the intensity of your pain now? NRS
Enter 0 (zero) if the patient is free of pain

PHYSICAL EXAMINATION

7. Skin

- 7.1. Swelling Yes No
- Skin color change:
- 7.2. Reddening Yes No
- 7.3. Bluish skin color Yes No
- 7.4. Abnormal paleness Yes No

Д о д а т о к . П р о д о в ж е н н я

7.5.	Abnormally dry skin	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
7.6.	Excessive sweating	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
7.7.	Trophic changes of the skin, hair or nails; or muscular atrophy that is not explained by denervation	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<hr/>			
8.	Touch		
8.1.	Decreased response to stimulation with the low-strength von Frey filament	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
8.2.	Pain evoked by stimulation with the low-strength von Frey filament	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
8.3.	What is the intensity of pain evoked by the stimulation with the low-strength von Frey filament?	NRS <input type="checkbox"/>	
<i>Here and in the following tests enter 0 (zero) if pain is not evoked</i>			
<hr/>			
9.	Blunt pressure		
9.1.	Decreased response to blunt pressure	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
9.2.	Pressure-evoked pain	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
9.3.	What is the intensity of the pressure-evoked pain?	NRS <input type="checkbox"/>	
<hr/>			
10.	Brush movement		
10.1.	Decreased response to brush movement	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
10.2.	Brush movement-evoked pain	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
10.3.	What is the intensity of the brush movement-evoked pain?	NRS <input type="checkbox"/>	
<hr/>			
11.	Vibration		
11.1.	Decreased response to vibration	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<hr/>			
12.	Pinprick		
12.1.	Decreased response to pinprick	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
12.2.	Excess pinprick-evoked pain	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
12.3.	What is the intensity of the pinprick-evoked pain?	NRS <input type="checkbox"/>	
<hr/>			
13.	Warm temperature		
13.1.	Decreased response to warm temperature	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
13.2.	Warm-evoked pain	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
13.3.	What is the intensity of the warm-evoked pain?	NRS <input type="checkbox"/>	
<hr/>			
14.	Cold temperature		
14.1.	Decreased response to cold temperature	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
14.2.	Cold-evoked pain	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
14.3.	What is the intensity of the cold-evoked pain?	NRS <input type="checkbox"/>	
<hr/>			
15.	Temporal summation		
15.1.	An initially nonpainful response turns into pain during repeated stimulation	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
15.2.	An initial painful response increases in intensity during repeated stimulation	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<hr/>			
16.	Straight-leg-raising test		
Should only be performed in patients with back pain or pain in the lower extremities.			
16.1.	Radicular pain produced by the straight-leg raising test	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

Додаток. Продовження

Стандартизована оцінка болю (StEP)
Нейропатичний біль

ОПИТУВАЛЬНИК

1. Локалізація		
1.1.	Біль відчувається на поверхні, наприклад, у шкірі?	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>
1.2.	Біль відчувається глибоко, наприклад, у м'язах, кістках або внутрішніх органах?	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>
2. Часові характеристики		
2.1.	Біль виникає нападами, що тривають хвилинами або годинами, з періодами без болю між нападами?	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>
2.2.	Яка інтенсивність цього болю під час таких епізодів?	ЧШБ <input type="checkbox"/> <i>Вкажіть 0 (нуль), якщо нападів болю не буває</i>
2.3.	ви відчуваєте біль повсякчас?	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>
2.4.	Яка інтенсивність цього постійного болю?	ЧШБ <input type="checkbox"/> <i>Вкажіть 0 (нуль), якщо постійного болю немає</i>
3. Якісні показники		
Яке з наступних слів ви б обрали, щоб описати свій біль?		
3.1.	<input type="checkbox"/> Пекучий	3.6. <input type="checkbox"/> Різкий
3.2.	<input type="checkbox"/> Судомний	3.7. <input type="checkbox"/> Стріляючий
3.3.	<input type="checkbox"/> Пульсуючий	3.8. <input type="checkbox"/> Стискаючий
3.4.	<input type="checkbox"/> Гострий	3.9. <input type="checkbox"/> Тупий
3.5.	<input type="checkbox"/> Смикаючий	3.10. <input type="checkbox"/> Болісне поколювання
3.11.	<input type="checkbox"/> Холодний	3.12. <input type="checkbox"/> Колючий
3.13.	<input type="checkbox"/> Ніби удар струмом	3.14. <input type="checkbox"/> Ниючий
3.15.	<input type="checkbox"/> Проникний	
4. Спричинення болю рухами або положенням тіла		
4.1.	Чи спричинений ваш біль рухами, наприклад, коли ви рухаєте рукою або ногою, або повертаєте чи згинаєте спину, або коли ви ходите, кашляєте або жуєте?	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>
4.2.	Чи спричинений ваш біль певним положенням тіла, наприклад, коли ви сидите або лежите?	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>
5. Безболісні відчуття		
Чи страждаєте ви від неприємних безболісних відчуттів, які нагадують...		
5.1.	поколювання, ніби голками?	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>
5.2.	свербіж?	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>
5.3.	відчуття тепла або холоду?	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>
6. Поточний біль		
6.1.	Чи відчуваєте ви наразі біль?	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>
6.2.	Яка інтенсивність цього болю зараз?	ЧШБ <input type="checkbox"/> <i>Зазначте 0 (нуль), якщо пацієнт не відчуває болю</i>
ФІЗИЧНЕ ОБСТЕЖЕННЯ		
7. Шкіра		
7.1.	Набряк	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>
Зміна кольору шкіри:		
7.2.	Почервоніння	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>
7.3.	Синюшний колір шкіри	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>
7.4.	Аномальна блідість	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>
7.5.	Аномально суха шкіра	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>
7.6.	Надмірне потовиділення	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>
7.7.	Трофічні зміни шкіри, волосся або нігтів, або м'язова атрофія, яка не пояснюється денервацією	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>

Додаток. Продовження

-
8. **Дотик**
- 8.1. Зниження реакції на стимуляцію за допомогою нитки фон Фрея низької міцності Так Ні
- 8.2. Біль викликаний стимуляцією за допомогою нитки фон Фрея низької міцності Так Ні
- 8.3. Яка інтенсивність болю, викликаного стимуляцією за допомогою нитки фон Фрея низької міцності? ЧШБ
Тут і в наступних тестах зазначте 0 (нуль), якщо біль відсутній
-
9. **Тиск тупим предметом**
- 9.1. Зниження реакції на тиск тупим предметом Так Ні
- 9.2. Біль, спричинений тиском Так Ні
- 9.3. Яка інтенсивність цього болю, спричиненого тиском? ЧШБ
-
10. **Рух пензлем**
- 10.1. Зниження реакції на рух пензлем Так Ні
- 10.2. Біль, спричинений рухом пензля Так Ні
- 10.3. Яка інтенсивність цього болю, спричиненого рухом пензля? ЧШБ
-
11. **Вібрація**
- 11.1. Зниження реакції на вібрацію Так Ні
-
12. **Укол голкою**
- 12.1. Зниження реакції на укол голкою Так Ні
- 12.2. Надмірний біль, спричинений уколом голкою Так Ні
- 12.3. Яка інтенсивність цього болю, спричиненого уколом голкою? ЧШБ
-
13. **Тепло**
- 13.1. Знижена реакція на тепло Так Ні
- 13.2. Біль, спричинений теплом Так Ні
- 13.3. Яка інтенсивність болю, спричиненого теплом? ЧШБ
-
14. **Холод**
- 14.1. Знижена реакція на холод Так Ні
- 14.2. Біль, спричинений холодом Так Ні
- 14.3. Яка інтенсивність болю, спричиненого холодом? ЧШБ
-
15. **Часова сумація болю**
- 15.1. Безболісна на початку реакція перетворюється на біль під час повторного стимулювання Так Ні
- 15.2. Початкова болісна реакція посилюється при повторному стимулюванні Так Ні
-
16. **Тест із підніманням прямої ноги**
Проводиться лише у пацієнтів з болем у спині або нижніх кінцівках
- 16.1. Радікулярний біль, спричинений виконанням тестового завдання з підняттям прямої ноги Так Ні
-

Таблиця 3

Порівняння фінальних значень StEP із результатами за LANSS та DN4 у хворих на анкілозивний спонділіт (n = 49)

Показник	Фінальне значення	Кореляція Пірсона	p
LANSS	9,2 ± 5,5	0,639	< 0,01
DN4	3,4 ± 2,3	0,657	< 0,01

p – достовірність відмінностей між групами

відповідали середнім значенням показників ретесту. Таким чином, більшість пунктів опитувальника StEP, які використовують для підрахунку фінального значення, мали сильні кореляційні зв'язки.

Методом розрахунку коефіцієнта альфа Кронбаха (0,987) з урахуванням внутрішньокласового коефіцієнта кореляції (0,987 (95% довірчий інтервал 0,941—0,970)) оцінено надійність опитувальника StEP. Отримані дані свідчать про внутрішню узгодженість україномовної версії StEP. Аналіз чутливості StEP проведено за допомогою розрахунку коефіцієнта кореляції Спірмана, який показав наявність парної кореляції ($r_s = 0,955$, $p < 0,01$).

Як свідчать результати досліджень авторів StEP, фінальне значення ≥ 4 балів дає підставу

Конфлікту інтересів немає.

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

запідозрити наявність нейропатичного болю. Тому наступним етапом проаналізували показники StEP у хворих на АС, що взяли участь у дослідженні. Тестування опитувальника StEP засвідчило наявність нейропатичного болю у 27 із 49 пацієнтів (55,1%). Значення StEP у хворих на АС у середньому по групі становило $4,6 \pm 5,3$, тоді як у контрольній групі — $0,1 \pm 0,4$.

Також порівняли фінальні значення опитувальника StEP із результатами, отриманими з використанням LANSS та опитувальника DN4, за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона. Установлено, що результати, отримані за допомогою опитувальника StEP, статистично значущо корелювали із такими за LANSS і DN4 ($p < 0,01$) (табл. 3).

Висновки

Створено україномовну версію опитувальника StEP, проведено його крос-культуральну адаптацію і валідацію. Україномовна версія опитувальника StEP показала достатній рівень надійності та валідності для використання в науковій і лікувальній практиці для україномовної популяції. У хворих на АС за допомогою україномовної версії опитувальника StEP наявність нейропатичного компонента больового синдрому виявлено у 55% випадків, що слід урахувати при лікуванні цієї когорт хворих.

Література

- Baron R., Binder A., Attal N., Casale R., Dickenson A. H., Treede R. D. Neuropathic low back pain in clinical practice // *European Journal of Pain* (London, England). — 2016. — Vol. 20(6). — P. 861—873. <https://doi.org/10.1002/ejp.838>.
- Bates D., Schultheis B. C., Hanes M. C. et al. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain // *Pain Medicine* (Malden, Mass.). — 2019. — Vol. 20 (Suppl. 1). — P. S2-S12. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz075>.
- Beaton D. E., Bombardier C., Guillemin F., Ferraz M. B. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures // *Spine*. — 2000. — Vol. 25(24). — P. 3186—3191.
- Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs // *Pain*. — 2001. — Vol. 92(1—2). — P. 147—157. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(00\)00482-6](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(00)00482-6).
- Bouhassira D., Attal N., Alchaar H. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) // *Pain*. — 2005. — Vol. 114(1—2). — P. 29—36. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.010>.
- Calin A., Garrett S., Whitlock H. et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index // *The Journal of Rheumatology*. — 1994. — Vol. 21(12). — P. 2281—2285.
- Carli L., Calabresi E., Governato G., Braun J. One year in review 2018: axial spondyloarthritis // *Clinical and Experimental Rheumatology*. — 2019. — Vol. 37(6). — P. 889—898.
- Cavalli E., Mammanna S., Nicoletti F., Bramanti P., Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. — 2019. — Vol. 33. — 2058738419838383. <https://doi.org/10.1177/2058738419838383>.
- Colloca L., Ludman T., Bouhassira D. et al. Neuropathic pain // *Nature Reviews. Disease Primers*. — 2017. — Vol. 3. — 17002. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.2>.
- Doward L. C., Spoorenberg A., Cook S. A. et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2003. — Vol. 62(1). — P. 20—26. <https://doi.org/10.1136/ard.62.1.20>.
- Elolemy G., Aboughanima A., Ganab S., Elziat H. Health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: relationship with disease-related variables // *Curr. Rheumatol Rev.* — 2020. — Vol. 16(4). — P. 311—318. doi: 10.2174/1573397115666191018162606. PMID. — P. 31656154.
- Finnerup N. B., Kuner R., Jensen T. S. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment // *Physiological Reviews*. — 2021. — Vol. 101(1). — P. 259—301. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2019>.
- Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L. G., Whitlock H., Gaisford P., Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index // *J. Rheumatol.* — 1994. — Vol. 21(12). — P. 2286—2291.
- Ghasemi-Rad M., Attaya H., Lesha E. et al. Ankylosing spondylitis: A state of the art factual backbone // *World Journal of Radiology*. — 2015. — Vol. 7(9). — P. 236—252. <https://doi.org/10.4329/wjr.v7.i9.236>.
- Gierthmühlen J., Baron R. Neuropathic Pain // *Seminars in Neurology*. — 2016. — Vol. 36(5). — P. 462—468. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584950>.
- Jones S. D., Porter J., Garrett S. L., Kennedy L. G., Whitlock H., Calin A. A new scoring system for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) // *The Journal of Rheumatology*. — 1995. — Vol. 22(8). — 1609.

17. Law L., Beckman Rehnman J., Deminger A et al. Factors related to health-related quality of life in ankylosing spondylitis, overall and stratified by sex // *Arthritis Res. Ther.* — 2018. — Vol. 20. — P. 284. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1784-8>.
18. Machado P., Landewe R., Lie E., Kvien T.K., Braun J., Baker D. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores // *Annals of the Rheumatic Diseases.* — 2011. — Vol. 70 (1). — P. 47—53. doi: 10.1136/ard.2010.138594.
19. Mistry J., Falla D., Noblet T et al. Clinical indicators to identify neuropathic pain in low back related leg pain: a modified Delphi study // *BMC Musculoskelet Disord.* — 2020. — Vol. 21. — P. 601. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03600-y>.
20. Scholz J., Mannion R. J., Hord D. E. et al. A novel tool for the assessment of pain: validation in low back pain // *PLoS Medicine.* — 2009. — Vol. 6 (4). — e1000047. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000047>.
21. Van der Linden S., Valkenburg H. A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria // *Arthritis Rheum.* — 1984. — Vol. 27. — P. 361—368.
22. Watson J. C., Sandroni P. Central neuropathic pain syndromes // *Mayo Clin. Proc.* — 2016. — Vol. 91 (3). — P. 372—385. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.01.017. PMID. — P. 26944242.
23. Wenker K. J., Quint J. M. Ankylosing Spondylitis. — StatPearls Publishing, 2021.
24. Wu A., March L., Zheng X. et al. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017 // *Annals of Translational Medicine.* — 2020. — Vol. 8 (6). — P. 299. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.02.175>.

I. O. KEDYK, Y. I. SHALKOVSKYI, I. I. SHAPOVAL, M. A. STANISLAVCHUK

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Cross-cultural adaptation and validation of the Ukrainian version of the Standardized Evaluation of Pain (StEP) — a tool for assessing neuropathic pain in the lower back in patients with ankylosing spondylitis

Objective — to create a Ukrainian-language version of the Standardized Evaluation of Pain (StEP) through translation and cross-cultural adaptation with subsequent validation in patients with ankylosing spondylitis (AS).

Methods and subjects. The translation and cross-cultural adaptation of the StEP questionnaire was carried out in accordance with the standard recommendations of the Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. 49 patients with a diagnosis of AS according to the modified New York criteria and duration of pain in the lower back ≥ 3 months and 31 persons of the control group were examined. AS activity in patients was assessed using the ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) and BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), functional status — according to the BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) and BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) indices. The ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire) index was used to assess the quality of life of AS patients. The intensity of pain in AS patients was determined using a visual analog scale. The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs (LANSS) and the DN4 questionnaire (Douleur Neuropathique en 4 Questions) were used to compare the results of the StEP questionnaire. The statistical analysis of the results was carried out using the methods of variational statistics using the SPSS22 software package (SPSS Inc.).

Results. According to disease activity indices, high and very high disease activity prevailed in patients with AS: the average value according to ASDAS was 3.8 ± 0.8 , according to BASDAI — 5.5 ± 1.2 . Functional disorders according to BASFI were 5.2 ± 1.8 on average, range of motion in the spine according to BASMI was 5.2 ± 2.3 . The quality of life of patients with AS according to ASQoL was on average 8.3 ± 4.4 . Pain intensity according to the visual analog scale — 6.1 ± 1.5 . The reliability of the Ukrainian-language version of the StEP questionnaire was assessed by the test-retest method with an interval of 7 days in 22 patients with AS. The analysis of the received data proved the high reliability of the StEP questionnaire (intraclass correlation coefficient was 0.987). Cronbach's alpha coefficient (0.987) confirmed the internal consistency of the Ukrainian version of the StEP questionnaire. The sensitivity of the StEP questionnaire showed a close pairwise correlation (Spearman's correlation coefficient — 0.955). Testing of the StEP questionnaire in patients with AS revealed the presence of neuropathic pain in 55.1% of cases. The average value of the StEP questionnaire in AS patients was 4.6 ± 5.3 , in the control group it was 0.1 ± 0.4 . The final values of the StEP questionnaire were statistically significantly correlated with LANSS and DN4 indicators ($p < 0.01$).

Conclusions. The Ukrainian-language version of the StEP questionnaire was created, and its cross-cultural adaptation and validation was carried out. The Ukrainian-language version of the StEP questionnaire showed a sufficient level of reliability and validity for further use in scientific and medical practice for the Ukrainian-speaking population. In patients with AS, using the Ukrainian version of the StEP questionnaire, the presence of a neuropathic component of the pain syndrome is detected in 55% of cases, which should be taken into account when treating this cohort of patients.

Keywords: ankylosing spondylitis, pain syndrome, lower back pain, neuropathic pain, Standardized Evaluation of Pain (StEP).

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Кедик І.О., Шалковський Є.І., Шаповал І.І., Станіславчук М.А. Крос-культуральна адаптація та валідація української версії Standardized Evaluation of Pain (StEP) — інструменту оцінки нейропатичного болю в нижній частині спини у хворих на анкілозуючий спонділіт // Український неврологічний журнал. — 2022. — №3—4. — С. 39—48. <http://doi.org/10.30978/UNJ2022-3-39>.

Kedyk I. O., Shalkovskiy I. Y., Shapoval I. I., Stanislavchuk M. A. Cross-cultural adaptation and validation of the Ukrainian version of the Standardized Evaluation of Pain (StEP) — a tool for assessing neuropathic pain in the lower back in patients with ankylosing spondylitis (in Ukrainian). *Ukrainian Neurological Journal.* 2022;3—4:39-48. <http://doi.org/10.30978/UNJ2022-3-39>.



Г. Г. СИМОНЕНКО

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Клініко-нейровізуалізаційні порівняння гострого порушення мозкового кровообігу на тлі COVID-19

Мета — порівняти клінічні дані з результатами нейровізуалізаційних методів дослідження головного мозку у хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу на тлі COVID-19.

Матеріали і методи. Ретроспективно проаналізовано історії хвороби 72 пацієнтів (47 (65,3%) чоловіків та 25 (34,7%) жінок) з діагнозом гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), у яких в подальшому виявлено коронавірусну інфекцію. У прийнятному відділенні всі пацієнти з підозрою на ГПМК були оглянуті неврологом, усім проведена комп'ютерна томографія (КТ) головного мозку, взято мазок для полімеразної ланцюгової реакції на наявність вірусу SARS-CoV-2. За потреби хворий був консультований нейрохірургом. У подальшому частині пацієнтів виконано магнітно-резонансну томографію.

Результати. Із 72 пацієнтів з позитивним результатом полімеразної ланцюгової реакції тяжкий загальний стан зареєстровано у 46 (63,9%), стан середнього ступеня тяжкості — у 26 (36,1%). Середній вік пацієнтів становив 71,7 року (72,2 року у чоловіків та 70,9 року у жінок). Позагоспітальна полісегментарна пневмонія розвинулася у 24 (33,3%) випадках. Померло 16 (22,2%) хворих: 11 (23,4% від загальної кількості чоловіків) та 5 (20,0% від загальної кількості жінок). За клінічними даними та даними КТ, ішемічний інсульт розвивався переважно у каротидному басейні (50 (69,4%) випадків): у лівому каротидному басейні (ЛКБ) у 33 (45,8%) випадках та правому каротидному басейні (ПКБ) — у 17 (23,6%). У 13 (18,1%) пацієнтів ішемічний інсульт зареєстровано у вертебробазиллярному басейні (ВББ). У 6 (8,3%) випадках ГПМК у ЛКБ, за даними КТ і анамнезу, був повторним: 5 (6,9%) — у ВББ (ліва та права півкуля мозочка, права потилична частка) та ПКБ. У 4 (5,6%) випадках повторного інсульту в ПКБ він двічі був перенесеним у ПКБ, один раз у ЛКБ та один раз у ВББ. У всіх 3 (4,2%) випадках повторного інсульту у ВББ він тричі був перенесеним у каротидному басейні: двічі у ПКБ та один раз у ЛКБ. У 3 (4,2%) пацієнтів встановлено діагноз транзиторної ішемічної атаки у ВББ (усі вони були середнього віку (36—43 роки). За клінічними даними та даними КТ, геморагічний інсульт зареєстрували у 6 (8,3%) пацієнтів.

Висновки. Чинниками ризику виникнення ГПМК на тлі COVID-19 є похилий вік та чоловіча стать пацієнтів, а також наявність хронічних серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань. Випадки характеризуються переважним ураженням великих судин лівого каротидного басейну, повторними інсультами з виникненням нового вогнища в іншому басейні, частими глибокими ураженнями у ділянці базальних ядер, а також фоновими змінами тканини мозку при нейровізуалізаційному обстеженні. Переважає тяжкий перебіг, ускладнений легеневою та серцевою недостатністю, особливо при виникненні позагоспітальної полісегментарної зазвичай двобічної COVID-19 пневмонії.

Ключові слова: ішемічний інсульт, COVID-19, КТ головного мозку, позагоспітальна полісегментарна пневмонія.

У березні 2020 р. ВООЗ оголосила про пандемію, спричинену вірусом SARS-CoV-2. Вже з початку пандемії було зрозуміло, що, незважаючи на

назву «респіраторний синдром», ураження новим типом коронавірусу не обмежується дихальною системою, а є поліорганним та мультисистемним. Ураження нервової системи, хоча не є першим маніфестним симптомом, але часто зумовлює

Стаття надійшла до редакції 19 вересня 2022 р.

тяжкість стану, тривалі наслідки, іноді — летальний наслідок. У головному мозку пацієнтів з коронавірусною хворобою — 2019 (COVID-19) виявлено такі стани, як ішемічний інсульт, внутрішньочерепний крововилив, вогнищева церебральна артеріопатія, енцефаліт, гіпоксично-ішемічна та гостра геморагічна некротична енцефалопатія.

За даними досліджень, більш ніж у 35 % пацієнтів з COVID-19 розвиваються неврологічні ознаки [4, 6]. У деяких роботах зазначено, що поширеність неврологічних ознак і симптомів є більшою серед пацієнтів з тяжкою інфекцією COVID-19, що може бути наслідком гіпоксії через дихальну недостатність [24]. Серед хворих з тяжкою полісегментарною пневмонією мозковий інсульт виявлено у 5,7 %, при менш тяжкому перебігу — у 0,8 % [14, 23].

Результати чотирьох радіологічних досліджень, проведених у Нью-Йорку, Італії, Ірані та Китаї, засвідчили, що у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 може розвиватися цитокіновий шторм, який, можливо, є тригером розвитку ішемічного інсульту. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) дала змогу виявити інші ураження мозку у пацієнтів з COVID-19 [19].

Вірус SARS-CoV-2 зв'язується з рецепторами ACE2 на ендотеліальних клітинах та спричиняє масивну запальну відповідь, збільшуючи звуження кровоносних судин. При цьому можуть розвинути васкуліт і тромбоз з ішемією головного мозку, збільшитися проникність гематоенцефалічного бар'єра, виникнути внутрішньомозкові крововиливи. До гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) може призвести також зниження експресії рецепторів ACE з порушенням регуляції артеріального тиску [21].

Більшість пацієнтів, в яких розвивається інсульт при COVID-19, є чоловіками (62 %), середній вік становить 63 роки, часто наявні судинні чинники ризику [22]. Найчастіше інсульт виникає після початку COVID-19 із респіраторних симптомів протягом 21 дня (в середньому — через 10 днів). Рідко інсульт є першим виявом COVID-19 [25].

Завданням першого багатоцентрового дослідження, проведеного в Італії та опублікованого в журналі «Radiology», було спробувати визначити систематичні характеристики неврологічних симптомів і даних нейровізуалізації у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 із кількох медичних закладів Італії. Із 725 госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 у 108 (15 %) відзначено гострі неврологічні симптоми, які потребували проведення МРТ головного мозку. Найчастішими симптомами у пацієнтів були психічні відхилення (59 %) та ішемічний інсульт (31 %). Із 108 пацієнтів з ішемічним інсультом у 31 (29 %) не було в анамнезі хронічних захворювань, у 77 (71 %) в анамнезі були такі захворювання, як ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні захворювання, гіпертонічна хвороба і діабет. Із 31 пацієнта віком від 16 до 62 років з відсутністю

в анамнезі хронічних захворювань у 10 діагностовано ішемічний інсульт, у 2 — внутрішньочерепний крововилив. Усі зображення отримано за допомогою МРТ головного мозку на сканерах потужністю 1,5 Тл з використанням стандартних протоколів. Для контрастування застосовували Гадоловіст. МР-сканування показало, що у 47 % пацієнтів (51 із 108) мали місце морфологічні зміни: у 34 (31 %) — гострий ішемічний інсульт, у 6 (6 %) — внутрішньочерепний крововилив, у 2 (12 %) — тромбоз вен головного мозку, у 2 (10 %) — бляшки розсіяного склерозу, у 2 (10 %) — неспецифічна енцефалопатія, у 2 (10 %) — синдром Гієна — Барре, в 1 (10 %) — синдром Міллера — Фішера, в 1 (5 %) — синдром задньої зворотної енцефалопатії (PRES), в 1 (5 %) — гостра енцефалопатія. Використання сучасних методів візуалізації підвищує рівень виявлення тромбозу церебральних судин (артерій та вен) [2, 5, 8, 9, 13], судин серця, легеневої артерії, глибоких вен кінцівок, але у деяких випадках при негативних даних першого оцінювання виникає потреба в повторному обстеженні. Дослідження показало, що дані нейровізуалізації у пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні, свідчили про різні морфологічні вияви без характерних ознак, але переважали гострі ішемічні інфаркти та внутрішньочерепні крововиливи [1].

За даними комп'ютерної томографії (КТ), КТ-перфузії, МРТ, МРТ-ангіографії, автопсії, інфаркти мозку пов'язані з оклюзією внутрішньої сонної, середньої мозкової, хребтової, базиллярної (БА) або задньої мозкової артерії (емболічний, атеротромботичний, криптогенний підтипи інсульту) [1, 12, 15, 17, 28, 29].

У пацієнтів з COVID-19 визначено особливості локалізації ураження головного мозку при інсульті: оклюзія великих судин (зокрема внутрішньої сонної артерії, сегментів М1 та М2 середньої мозкової артерії (СМА) та БА), участь кількох судинних басейнів, залучення артерій, які зазвичай не враховують (наприклад оклюзія перикальозної артерії або наявність численних вогнищевих стенозів у сегменті V4 хребтової артерії) [8, 15, 25, 29]. Клінічні дані відповідають ураженій ділянці мозку. Неврологічний дефіцит, що виникає, зазвичай тяжкий: середній бал за шкалою NIHSS при гострому ішемічному інсульті на тлі COVID-19 становить 19 [4].

Захворювання дрібних судин головного мозку, тромбоз церебральних вен і внутрішньомозкові крововиливи трапляються рідше. Оклюзія великих судин описана у 60—80 % пацієнтів, а одночасне залучення різних судинних басейнів при ішемічному інсульті — у 26,0—42,5 % [24, 25]. Виявлено високу поширеність ішемічного інсульту у вертебробазиллярній системі (35 %) [3, 25, 26]. При COVID-19 ГПМК за геморагічним типом спостерігається рідше — у чверті пацієнтів з інсультом [10]. При цьому можуть мати місце масивний крововилив чи множинні супра- або інфратенторіальні гематоми [7, 19].

Мета роботи — порівняти клінічні дані з результатами нейровізуалізаційних методів дослідження головного мозку у хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу на тлі COVID-19.

Матеріали і методи

Проаналізовано 72 історії хвороби пацієнтів, які у 2020—2021 рр. були госпіталізовані в клінічну лікарню м. Києва з діагнозом «гостре порушення мозкового кровообігу» та в яких у подальшому була виявлена коронавірусна інфекція. У приймальному відділенні всі пацієнти з підозрою на ГПМК були оглянуті неврологом, усім проведена КТ головного мозку, взято мазок для полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на SARS-CoV-2. За потреби — консультація нейрохірурга. В подальшому всі хворі були стандартно обстежені. За потреби і можливості частині пацієнтів виконано МРТ.

Результати та обговорення

Із 72 пацієнтів з позитивним результатом ПЛР (47 (65,3%) чоловіків та 25 (34,7%) жінок) тяжкий загальний стан зареєстровано у 46 (63,9%), стан середнього ступеня тяжкості — у 26 (36,1%). Середній вік пацієнтів становив 71,7 року (72,2 року у чоловіків та 70,9 року у жінок). Позагоспітальна полісегментарна пневмонія розвинулася у 24 (33,3%) випадках. Померло 16 (22,2%) хворих: 11 (23,4% від загальної кількості чоловіків) та 5 (20,0% від загальної кількості жінок).

За клінічними даними і даними КТ головного мозку, ішемічний інсульт виникав переважно у каротидному басейні (50 (69,4%) випадків): у лівому каротидному басейні (ЛКБ) у 33 (45,8%) випадках, правому каротидному басейні (ПКБ) — у 17 (23,6%). У 13 (18,1%) пацієнтів ішемічний інсульт зареєстровано у вертебробазиллярному басейні (ВББ). У 6 (8,3%) випадках ГПМК у ЛКБ, за даними КТ та анамнезу, він був повторним: 5 (6,9%) — у ВББ (ліва півкуля мозочка, права півкуля мозочка, права потилична частка) та у ПКБ. Із 4 (5,6%) випадків повторного інсульту у ПКБ він двічі був перенесеним у ПКБ, один раз у ЛКБ та один раз у ВББ. У всіх 3 (4,2%) випадках повторного інсульту у ВББ він тричі був перенесеним у каротидному басейні: двічі у ПКБ та один раз у ЛКБ (табл. 1).

У 3 (4,2%) пацієнтів встановлено діагноз транзиторної ішемічної атаки (ТІА) у ВББ (всі вони були середнього віку (36—43 роки), у одного з них за

даними доплерографії виявлено атипичний варіант розвитку правої хребтової артерії без формування дефіциту на інтракраніальному рівні).

Про гостре та підгостре порушення мозкового кровообігу свідчило зниження щільності мозкової тканини на серії КТ-сканів. У ПКБ ці ознаки реєстрували у тім'яній частці (4 (5,6%) випадки), лобово-тім'яно-скроневій та тім'яно-скроневій ділянці, лобовій частці (в проєкції переднього рогу бічного шлуночка, 2 (2,8%) випадки), а також у ділянці базальних ядер (4 (5,6%) випадки), у ЛКБ — у лобово-тім'яно-скроневій ділянці (4 (5,6%) випадки), проєкції бічного шлуночка, внутрішньої капсули, ділянці базальних ядер (4 (5,6%) випадки). В одному випадку це було поширене ураження, яке охоплювало лобово-тім'яно-скроневу ділянку, базальні ядра та внутрішню капсулу.

Двобічні ураження у каротидному басейні зазвичай були поширеними: поєднані зміни в обох лобових частках та базальних ядрах справа, тім'яній частці справа та внутрішній капсулі зліва, у тім'яній частці зліва і проєкції бічного шлуночка справа, тім'яно-скроневій ділянці зліва та потиличній частці справа, проєкції бічних шлуночків з обох боків, ділянці базальних ядер з обох боків, а також у базальних ядрах з обох боків та проєкції бічного шлуночка справа.

У ВББ зазначені ознаки реєстрували у правій потиличній частці — в проєкції заднього рогу бічного шлуночка (2 (2,8%) випадки), потиличних частках з обох боків, правій (2 (2,8%) випадки) та лівій півкулі мозочка.

Поєднане ураження каротидних та вертебробазиллярного басейнів частіше виявляли у разі повторних інсультів: поєднані зміни у лівій лобово-тім'яно-потиличній ділянці та правій півкулі мозочка, правій лобовій частці та правій півкулі мозочка, правій лобовій частці (в проєкції переднього рогу бічного шлуночка) та лівій потиличній частці (в проєкції заднього рогу бічного шлуночка), правій тім'яній частці та лівій потиличній, а також свіжі порушення в басейні передньої мозкової артерії (ПМА) і СМА зліва.

Непрямою ранньою ознакою ішемії було виявлення гіперденсивності мозкових артерій: СМА з обох боків (4 (5,6%) випадки), БА, СМА зліва (2 (2,8%) випадки).

Часто спостерігалось зниження щільності мозкової речовини: перивентрикулярно (17 (23,6%)

Таблиця 1

Варіанти інсультів у пацієнтів на тлі COVID-19

Басейн	Ішемічний інсульт уперше (n = 47)	Повторний ішемічний інсульт (n = 16)	Геморагічний інсульт (n = 6)	Разом (n = 69)
ЛКБ	27	6	2	35
ПКБ	12	5	2	19
ВББ	8	5	2	15

випадків), зокрема асоційовані зі змінами у лівій півкулі мозочка, субкортикально (2 (2,8%) випадки), кортикально-субкортикально, субкортикально та в ділянці базальних ядер, одночасно у ділянці базальних ядер, таламусі та семіовальних центрах. Перивентрикулярний лейкоареоз та церебральну мікроангіопатію виявляли при кожному МРТ-обстеженні (10 (13,9%) випадків), при цьому переважали ураження білої речовини 2-го ступеня за шкалою Fazekas з вогнищами гліозу (як наслідок перенесених лакунарних інфарктів) і атрофічними змінами головного мозку.

За клінічними даними та даними КТ головного мозку, геморагічний інсульт (6 (8,3%) випадків) зареєстровано по 3 (4,2%) випадки з кожного боку, переважно у ділянці підкіркових ядер здебільшого з формуванням інсульт-гематоми: в ділянці базальних ядер зліва (2 (2,8%) випадки) і справа (з проривом крові у шлуночки та значним зміщенням серединних структур), у лівій таламусі (з проривом крові у шлуночки і незначним зміщенням серединних структур), праву тім'яну частку, ліву потиличну частку (з компресією заднього рогу бічного шлуночка та незначним зміщенням серединних структур).

Позагоспітальна полісегментарна пневмонія розвинулася у 24 (33,3%) випадках. Переважно це був ішемічний інсульт у ЛКБ: 8 (11,1%) первинних (4 (5,6%) з перивентрикулярними вогнищами) та 4 (5,6%) повторних (1 (1,4%) у внутрішній капсулі). У ПКБ відзначено 3 (4,2%) первинних і 2 (2,8%) повторних ішемічних інсультів (перивентрикулярно та в лобовій частці). У пацієнтів з порушенням мозкового кровообігу у ВББ запалення легень мало місце у 3 (4,2%) випадках. Двобічні ішемічні вогнища у головному мозку спостерігали двічі: перивентрикулярно з обох боків та у басейнах СМА і БА. У двох випадках на тлі пневмонії геморагічний інсульт виник у лівій потиличній та правій тім'яній частках (табл. 2).

Клінічний випадок

Жінка, 65 років, мешканка м. Києва, машиною швидкої допомоги доставлена у неврологічне відділення. Зі слів родичів відомо, що протягом дня у пацієнтки порушилась мова, перестала розуміти звернення до неї. У приймальному відділенні хвора

була оглянута мультидисциплінарною бригадою у складі невролога, реаніматолога, терапевта. Взяті мазок для ПЛР на COVID-19. При первинному огляді активно скарги не пред'являла через тяжкість стану і афатичні розлади.

Об'єктивно: загальний стан хворої тяжкий. Нормостенічної статури. Шкірні покриви та видимі слизові блідо-рожевого кольору, чисті. Параорбітальна гематома справа. Доступні пальпації периферичні лімфатичні вузли не збільшені, безболісні. В легенях вислуховується жорстке дихання, хрипів немає. Тони серця приглушені, аритмічні. Артеріальний тиск — 150/80 мм рт.ст., пульс — 70—80 за 1 хв. Живіт м'який, на пальпацію не реагує. Випорожнення і сечовипускання не спостерігались.

Неврологічний статус: свідомість збережена, пацієнтка в'яла, загальмована, контакту не доступна через афатичні розлади, інструкції не виконує. За шкалою ком Глазго — 13 балів. За NIHSS — 18 балів. Сенсомоторна афазія. Зіниці D = S, фотореакції знижені. Погляд фіксує, за молоточком не стежить. Обличчя асиметричне за рахунок згладженої правої носогубної складки, язик у ротовій порожнині. Позитивні субкортикальні рефлекси. Глибокі рефлекси з кінцівок D > S. Позитивний симптом Бабінського справа. Глибокий правобічний геміпарез. Менінгеальних знаків не виявлено. Адекватно оцінити чутливість та координацію неможливо через тяжкість стану і афатичні розлади.

Загальний аналіз крові повторно (два дослідження): гемоглобін — 158—161 г/л, еритроцити — $4,99\text{—}5,25 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоцити — $8,4\text{—}11,2 \cdot 10^9$ /л, тромбоцити — $97\text{—}165 \cdot 10^3$, гранулоцити — 77—88%, лімфоцити 19—10%, моноцити — 4—3%, ШОЕ — 7—4 мм/г. Біохімічний аналіз крові в динаміці: сечовина — 7,9—7,8 ммоль/л, креатинін — 0,110—0,095 мкмоль/л, білірубін (непрямий) — 19,2—15,2 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза — 0,41—0,54 ммоль/л, аспартатамінотрансфераза — 0,079—0,45 ммоль/л, тимолова проба — 1,4, глюкоза — 4,2—3,3 ммоль/л. Коагулограма: протромбіновий індекс — 97%, час рекальцифікації плазми — 115 с, фібриноген — 3,15 г/л.

Електрокардіограма: фібриляція передсердь з нормосистолією. Частота серцевих скорочень — 67—93. Положення електричної осі серця

Т а б л и ц я 2

Варіанти інсультів у пацієнтів на тлі позагоспітальної полісегментарної пневмонії

Басейн	Ішемічний інсульт уперше (n = 16)	Повторний ішемічний інсульт (n = 6)	Геморагічний інсульт (n = 2)	Разом (n = 24)
ЛКБ	8	4	1	13
ПКБ	3	2	—	5
ЛКБ + ПКБ	1	—	—	1
ВББ	3	—	1	4
Каротидний басейн + ВББ	1	—	—	1

горизонтальне. Гіпертрофія лівого шлуночка. Метаболічні зміни міокарда.

Рентгенографія органів грудної клітки: двобічна нижньочасткова пневмонія. Гіпертрофія лівого шлуночка.

КТ головного мозку: на серії сканів у проєкції внутрішньої капсули зліва визначалося вогнище зниженої щільності +12...+14 од. Н, розміром до 20 × 10 мм. У кортикальних відділах тім'яної ділянки правої гемісфери головного мозку спостерігалося вогнище зниженої щільності +7...+11 од. Н з чіткими контурами, розміром до 32 × 30 мм — перенесене порушення мозкового кровообігу. Геморагічного вмісту в паренхімі мозку та оболонкових просторах не виявлено. Диференціація білої і сірої речовини збережена. Серединні структури не зміщені. Шлуночки мозку, конвексимальні субарахноїдальні простори нерозширені, симетричні. Краніовертебральний перехід не змінений. Патологічних змін у кістках черепа не виявлено. Висновок: КТ-ознаки ГПМК за ішемічним типом у проєкції внутрішньої капсули зліва (підгостра фаза?). Перенесене порушення мозкового кровообігу у тім'яній ділянці справа. Геморагічного вмісту в паренхімі мозку та оболонкових просторах не виявлено.

Діагноз: Гіпертонічна хвороба: 3-й ступінь, 3-тя стадія, ризик 4. Церебральний атеросклероз. ГПМК за ішемічним типом у лівому каротидному басейні у вигляді сенсомоторної афазії, глибокого правобічного геміпарезу. Ішемічна хвороба серця: дифузний кардіосклероз. Фібриляція передсердь, постійна форма, нормосистолічний варіант. Атеросклероз аорти та вінцевих судин. Серцева недостатність 2а-б. COVID-19. Позагоспітальна полісегментарна пневмонія, клінічна група 3, O₂-залежна. Інтоксикаційний синдром. дихальна недостатність 2 ступеня. Ожиріння 2 ступеня.

Проведено лікування: інсуфляція кисню, Інфулган, дигоксин, Аспаркам, дексаметазон, фуросемід, Фрелсі, магnezії сульфат, пірацетам, цефтриаксон, омепразол, Гліятон, Армадін, лізину есцинат, маніт, Прозерин, Ксаврон, Фленокс, Аспірин-кардіо, зондове харчування. Хвора лікувалась у неврології та інфекційному відділенні протягом 26 днів, виписана з поліпшенням під нагляд сімейного лікаря, рекомендації надані.

Таким чином, середній вік пацієнтів у нашому дослідженні становив 71,7 року, що в цілому відповідає загальній статистиці (похилий вік пацієнтів) [22]. За нашими даними, тяжкий стан хворих при госпіталізації спостерігався у 63,9% пацієнтів. Захворюваність на COVID-19 виявляли за результатом ПЛР у приймальному відділенні, тому інфікування вірусом SARS-CoV-2 відбувалося раніше, за даними літератури, — в середньому за 10 днів до появи інсульту [25]. Усі обстежені мали обтяжуючий

анамнез, переважно це були такі захворювання, як гіпертонічна хвороба та цереброваскулярні захворювання (90,3%), ішемічна хвороба серця (66,7%), діабет (12,5%). Це узгоджується з літературними даними (71%).

Особливістю ішемічного інсульту на тлі COVID-19 є оклюзія великих судин (60—80%) [1]. У наших умовах, використання переважно КТ головного мозку в більшості випадків давало змогу виявити ішемічні зміни в тканині мозку внаслідок розміру ураження. Частіше спостерігали оклюзію лівої СМА (45,8%). У лівій гемісфері вона траплялася майже вдвічі частіше. Первинний інсульт у ВББ зареєстровано лише у 18,1% хворих, що значно менше порівняно з літературними даними [3, 25, 26]. Одночасне залучення різних судинних басейнів при ішемічному інсульті (з урахуванням повторних) виявлено у 25% пацієнтів, що узгоджується з даними МРТ (26,0—42,5%) [24, 25]. Позагоспітальна полісегментарна пневмонія розвинулася у 33,3% випадках. Її зареєстровано у половини померлих (з них 85,7%, крім іншої патології, мали фібриляцію передсердь). Локалізація ураження головного мозку не відрізнялася від загальної картини: при пневмонії також домінували ураження у ЛКБ (54,2%). Загальновідомо, що частота розвитку пневмонії при інсульті зумовлена пригніченням свідомості (особливо < 9 балів за шкалою ком Глазго), центральним порушенням дихання та ковтання і гемодинамічними змінами кровотоку в легенях. Особливо це важливо при розвитку респіраторного синдрому на тлі COVID-19. Чинниками ризику є також вік понад 65 років, інтубація трахеї, дисфагія, ожиріння, гіперглікемія, уремія, наявність хронічних легеневих та серцевих захворювань [8]. Частота пароксизмальної фібриляції передсердь на тлі COVID-19, за загальними даними, становить 9—17% [16]. Фібриляція передсердь статистично значуще пов'язана з ризиком несприятливих результатів, особливо смерті пацієнтів [27].

Висновки

Чинниками ризику виникнення ГПМК на тлі COVID-19 є похилий вік та чоловіча стать, а також наявність хронічних серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань. Випадки характеризуються переважним ураженням великих судин лівого каротидного басейну, повторними інсультами з виникненням нового вогнища в іншому басейні, частими глибокими ураженнями у ділянці базальних ядер, а також фоновими змінами тканини мозку при нейровізуалізаційному обстеженні. Переважає тяжкий перебіг, ускладнений легеневою та серцевою недостатністю, особливо при виникненні позагоспітальної полісегментарної зазвичай двобічної COVID-19 пневмонії.

Конфлікту інтересів немає.

Література

- Avula A., Nalleballe K., Narula N. et al. COVID-19 presenting as stroke // *Brain Behav Immun.* — 2020. — 87. — P. 115—119. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.077.
- Bernstein L., Stead Sellers F. Patients with heart attacks, strokes and even appendicitis vanish from hospitals. — 2020. Available from: https://www.washingtonpost.com/health/patients-with-heart-attacks-strokes-and-even-appendicitis-vanish-from-hospitals/2020/04/19/9ca3ef24-7eb4-11ea-9040-68981f488eed_story.html.
- Beyroufi R., Adams M.E., Benjamin L. et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19 // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2020. — 91. — P. 889—891. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323586>.
- Bridwell R., Long B., Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19 // *Am J Emerg Med.* — 2020. — 38(7). — P. 1549.e3—1549.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.024>.
- Cavalcanti D.D., Raz E., Shapiro M. et al. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19 // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* — 2020. doi: 10.3174/ajnr.A6644.
- Fan H., Tang X., Song Y. et al. Influence of COVID-19 on cerebrovascular disease and its possible mechanism // *Neuropsychiatr Dis. Treat.* — 2020. — 16. — P. 1359—1367. <https://doi.org/10.2147/NDT.S251173>.
- Giorgianni A., Vinacci G., Agosti E. et al. Neuroradiological features in COVID-19 patients: First evidence in a complex scenario // *J. Neuroradiol.* — 2020. — 47(6). — P. 474—476. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2020.05.005>.
- Guzik T., Mohiddin S., Dimarco A. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* — 2020. — 116(10). — P. 1666—1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106. PMID: 32578859.
- Hernández-Fernández F., Sandoval Valencia H., Barbella-Aponte R.A. et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description // *Brain.* 2020. — 143(10). — P. 3089—3103. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa239>.
- Hughes C., Nichols T., Pike A. et al. Cerebral venous sinus thrombosis as a presentation of COVID-19 // *Eur. J. Case Rep. Intern Med.* — 2020. — 7(5). — P. 001691. doi: 10.12890/2020_001691.
- Jain R., Young M., Dogra S. et al. COVID-19 related neuroimaging findings: A signal of thromboembolic complications and a strong prognostic marker of poor patient outcome // *J. Neurol. Sci.* — 2020. — 414. — P. 116923. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116923>.
- Kandemirli S.G., Dogan L., Sarikaya Z.T. et al. Brain M.R.I. findings in patients in the intensive care unit with COVID-19 infection // *Radiology.* — 2020. — 201697. doi: 10.1148/radiol.2020201697.
- Li Y., Wang M., Zhou Y. et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single, retrospective, observational study // *Lancet.* — 2020. doi: 10.2139/ssrn.3550025.
- Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA. Neurol.* — 2020. — 77(6). — P. 683—690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
- Morassi M., Bagatto D., Cobelli M. et al. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series // *J. Neurol.* 2020. — 267(8). — P. 2185—2192. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09885-2>.
- Mountantonakis S., Saleh M., Fishbein J. et al. Atrial fibrillation is an independent predictor for in-hospital mortality in patients admitted with SARS-CoV-2 infection // *Heart Rhythm.* — 2021. — 18(4). — P. 501—507. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.01.018.
- Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. et al. Large-Vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — 382(20). — e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787.
- Poillon G., Obadia M., Perrin M. et al. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19 infection: causality or coincidence? // *J. Neuroradiol.* — 2020. — S0150—9861(20)30167-X. doi: 10.1016/j.neu-rad.2020.05.003.
- Scullen T., Keen J., Mathkour M. et al. Coronavirus 2019 (COVID-19) — Associated Encephalopathies and Cerebrovascular Disease: The New Orleans Experience // *World Neurosurg.* — 2020. — 141. — P. e437-e446. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.05.192>.
- Sharifi-Razavi A., Karimi N., Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? // *New Microbes New Infect.* — 2020. — 35. — P. 100669. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100669>.
- Sweeney M., Foldes G. It takes two: endothelial-perivascular cell cross-talk in vascular development and disease // *Front Cardiovasc. Med.* — 2018. — 5. doi: 10.3389/fcvm.2018.00154. PMID: 30425990.
- Tan Y.K., Goh C., Leow A.S.T. et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature // *J. Thromb. Thrombolysis.* — 2020. — 50(3). — P. 587—595. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02228-y>.
- Trejo-Gabriel-Galán J.M. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. Ictus como complicación y como factor pronóstico de COVID-19 // *Neurologia.* — 2020. — 35(5). — P. 318—322. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.015>.
- Valderrama E.V., Humbert K., Lord A., Frontera J., Yaghi S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Ischemic Stroke // *Stroke.* — 2020. — 51(7). — P. 124—127. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030153>.
- Vogrig A., Gigli G.L., Bnà C., Morassi M. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics // *Neurosci Lett.* — 2021. — 743. — P. 135564. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135564>.
- Vogrig A., Bagatto D., Gigli G.L. et al. Causality in COVID-19-associated stroke: a uniform case definition for use in clinical research // *J. Neurol.* — 2020. — 1 (Aug). — P. 1—4. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10103-2>.
- Yang H., Liang X., Xu J. et al. Meta-analysis of atrial fibrillation in patients with COVID-19 // *Am. J. Cardiol.* — 2021. — 144. — P. 152—156.
- Young K. COVID-19: Stroke in Young Adults/New Presentation in Kids/ ACS Admissions // *N. Engl. J. Med.* — 2020. doi: 10.1056/NEJMc2009787.
- Zhao J., Rudd A., Liu R. Challenges and potential solutions of stroke care during the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak // *Stroke.* — 2020. — 51(5). — P. 1356—1357. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029701.

H. H. SYMONENKO

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Clinical and neuroimaging comparisons of acute cerebrovascular accident against the background of COVID-19

Objective — to compare clinical data with the results of neuroimaging methods of brain research in patients with acute cerebrovascular accident against the background of COVID-19.

Methods and subjects. The medical histories of 72 patients (47 (65.3%) men and 25 (34.7%) women) with the diagnosis of acute cerebrovascular accident and coronavirus infection were retrospectively analyzed. In the reception department, all patients with suspected stroke were examined by a neurologist, all patients were

examined with a computed tomography scan of the brain, and a smear was taken for polymerase chain reaction (PCR) for SARS-CoV-2. If necessary, the patient was consulted by a neurosurgeon. Part of the patients underwent MRI.

Results. Out of 72 patients with appositive PCR test, 46 (63.9%) had a severe general condition, 26 (36.1%) had a moderate condition. The average age of patients was 71.7 years (72.2 in men and 70.9 in women). Out-of-hospital polysegmental pneumonia developed in 24 (33.3%) cases. 16 (22.2%) patients died: (23.4% of the total number of men) and 5 (20.0% of the total number of women). According to clinical data and CT data, ischemic stroke developed mainly in the carotid basin (50 (69.4%) cases): in the left carotid basin (LCB) in 33 cases (45.8%) and in the right carotid basin (RCB) in 17 cases (23.6%). In 13 (18.1%) cases stroke was registered in the vertebrobasilar basin (VBB). According the ST scan and anamnesis, in 6 (8.3%) cases of accidents in the LCB there were repeated: 5 (6.9%) — in the VBB (including: left cerebellar hemisphere, right cerebellar hemisphere, right occipital lobe) and in the RCB. In 4 (5.6%) cases of repeated stroke in the RCB, it was transferred twice to another side of RCB, once to the LCB, and once to the VBB. In all 3 (4.2%) cases of recurrent stroke in the VBB, it was transferred three times in the carotid basin: twice of the RCB and once to the LCB. 3 patients (4.2%) were diagnosed with transitional ischemic attack at the VBB (all of them are middle-aged — 36—43 years old). According to CT and clinical data, hemorrhagic stroke was registered in 6 patients (8.3% of cases).

Conclusions. Risk factors for the occurrence of HPMC against the background of COVID-19 are the advanced age and male gender of the patients, as well as the presence of chronic cardiovascular and cerebrovascular diseases. The cases are characterized by a predominant lesion of the large vessels of the left carotid basin, repeated strokes with the appearance of a new focus in another basin, frequent deep lesions in the area of the basal nuclei, as well as background changes in brain tissue during neuroimaging examination. A severe course, complicated by lung and heart failure, prevails, especially when out-of-hospital polysegmental, usually bilateral, COVID-19 pneumonia occurs.

Keywords: stroke, COVID-19, CT of the brain, out-of-hospital polysegmental pneumonia.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

// Симоненко Г.Г. Клініко-нейровізуалізаційні порівняння гострого порушення мозкового кровообігу на тлі COVID-19 // Український неврологічний журнал. — 2022. — №3—4. — С. 49—55. <http://doi.org/10.30978/UNJ2022-3-49>.

// Symonenko H.H. Clinical and neuroimaging comparisons of acute cerebrovascular accident against the background of COVID-19 (in Ukrainian). Ukrainian Neurological Journal. 2022;3—4:49-55. <http://doi.org/10.30978/UNJ2022-3-49>.



П. І. НІКУЛЬНІКОВ, В. В. ПІЧКА, О. В. КАШИРОВА, І. Г. МАКСІМОВ

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології
імені О. О. Шалімова НАМН України», Київ

Патологічна звивистість внутрішніх сонних артерій у дитячому віці

Мета — виявити поширення патологічної звивистості (ПЗ) внутрішніх сонних артерій (ВСА) у пацієнтів дитячого віку та оцінити клінічну значущість ПЗ ВСА залежно від клініко-анатомічних форм патології.

Матеріали і методи. На базі відділення хірургії судин відділу невідкладної та відновлювальної хірургії судин Інституту невідкладної і відновної хірургії імені В. К. Гусака НАМН України разом з Донецьким обласним дитячим психоневрологічним диспансером у період з 2005 до 2007 р. проведено скринінгове дослідження брахіоцефальних артерій у 420 дітей. Вік пацієнтів — від 2 років до 16 років, середній вік — (9 ± 4) роки. Контрольну групу утворили 100 осіб без скарг, неврологічного дефіциту та відставання у психоемоційному розвитку. Комплексне обстеження передбачало огляд педіатра, дитячого невролога, кардіолога, судинного хірурга, психоневролога, дуплексне сканування брахіоцефальних судин, дослідження серцевої гемодинаміки (електрокардіографія, ехокардіографія), магнітно-резонансну томографію головного мозку за показаннями. Критеріями гемодинамічної значущості ПЗ вважали: наявність септального перегибу ВСА, кут $< 60^\circ$, мікроаневризми, петлеутворення, прискорення кровотоку в зоні ПЗ > 140 см/с, величину індексу резистивності за наявності мікроаневризми $< 0,5$, за відсутності мікроаневризми $> 0,7$. Вид ПЗ ВСА визначали за класифікацією J. Weibel та W. Fields (1965) з доповненнями J. Vollmar (1976).

Результати. Гемодинамічно значущу ПЗ ВСА виявлено у 108 (25,7%) дітей основної групи (у 32 (30%) хлопчиків і 76 (70%) дівчаток), наявність транзиторних ішемічних атак — у 8 (7,4%), ішемічний інсульт — у 5 (4,6%) пацієнтів шкільного віку унаслідок прогресування захворювання. Найбільш клінічно несприятливі клініко-анатомічні форми — S-подібна ПЗ ВСА (42 (39%)) і петлеутворення (11 (10%)). Найчастіші неврологічні порушення у дітей дошкільного віку, спричинені ПЗ внутрішніх сонних артерій, — затримка мовного розвитку (29 (27%)), порушення адаптації в колективі, затримка навичок самообслуговування (затримка у нервово-психічному розвитку) (33 (31%)), порушення емоційної сфери та поведінки (дратівливість, легка збудливість) (84 (78%)), порушення сну (16 (15%)). Найгрубіші неврологічні порушення у дітей з ПЗ внутрішніх сонних артерій трапляються у шкільний період, що є результатом прогресування ранньої судинно-мозкової недостатності. У цьому віці характерними є такі вияви ранньої судинно-мозкової недостатності: головний біль (100 (93%)), зниження зору (35 (32%)), зниження успішності в школі (88 (82%)), драгівливість, тривожність, зниження працездатності, порушення уваги (96 (89%)), порушення мозкового кровообігу (5 (4,6%)).

Висновки. Рання діагностика ПЗ ВСА у дітей (скринінг) та своєчасне лікування дадуть змогу запобігти прогресуванню судинно-мозкової недостатності.

Ключові слова: патологічна звивистість, внутрішні сонні артерії, діти.

Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) є однією з основних причин смертності дорослого населення розвинених країн. За оцінками ВООЗ, смертність від ЦВЗ у світі посідає третє місце серед причин смерті. Щорічно реєструють близько 6,2 млн померлих [2, 4, 5, 7, 8]. За даними МОЗ

України, в 2014 р. офіційно зареєстровано понад 2,5 млн хворих на ЦВЗ. Високі показники смертності (2014 р. — 204,8 на 100 тис. населення, прогнозована до 2030 р. — 217—225 на 100 тис. населення) та інвалідності, величезні витрати на лікування, реабілітацію, вторинну профілактику і догляд за хворими роблять проблему ЦВЗ в Україні загальнонаціональною [4, 7].

Стаття надійшла до редакції 20 вересня 2022 р.

Уроджені аномалії брахіоцефальних судин у дітей є ембріологічною або спадковою вадою розвитку, яка посідає третє місце після гіпоксичних уражень та пологових травм мозку [2, 11]. Частота патологічної звивистості (ПЗ) внутрішніх сонних артерій (ВСА) у дітей становить 26,9 % випадків серед пацієнтів з неврологічними симптомами. Клінічно супроводжується неврологічним дефіцитом різного ступеня виразності та відставанням у психоемоційному розвитку дитини внаслідок зниження або припинення кровотоку по ВСА [8]. Серед дітей з виявами мозкової недостатності ПЗ ВСА спостерігається у 14—30 % випадків [2, 8, 11].

Дані сучасної медицини щодо етіології і патогенезу ПЗ ВСА, структури ПЗ ВСА у дітей залежно від віку, впливу на мозок і психоемоційний розвиток дитини суперечливі. Не визначено показання до обстеження та ведення хворих з ПЗ ВСА. Не розроблено диференційованого підходу до методів хірургічного лікування.

Мета роботи — виявити поширення патологічної звивистості внутрішніх сонних артерій у пацієнтів дитячого віку та оцінити клінічну значущість патологічної звивистості внутрішніх сонних артерій залежно від клініко-анатомічних форм патології.

Матеріали і методи

На базі відділення хірургії судин відділу невідкладної та відновлювальної хірургії судин Інституту невідкладної і відновної хірургії імені В. К. Гусака НАМН України разом з Донецьким обласним дитячим психоневрологічним диспансером у період з 2005 до 2007 р. проведено скринінгове дослідження брахіоцефальних артерій у дітей.

У дослідженні взяли участь 420 дітей, спрямованих дитячим неврологом або психотерапевтом з різною неврологічною симптоматикою. Вік пацієнтів — від 2 років до 16 років, середній вік — (9 ± 4) роки.

Комплексне обстеження передбачало огляд педіатра, дитячого невролога, кардіолога, судинного хірурга, психоневролога, дуплексне сканування брахіоцефальних судин, дослідження серцевої гемодинаміки (електрокардіографія, ехокардіографія), магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку за показаннями.

Критеріями гемодинамічної значущості ПЗ вважали: наявність септального перегину ВСА, кут $< 60^\circ$, мікроаневризми, петлеутворення, прискорення кровотоку в зоні ПЗ > 140 см/с, величину індексу резистивності за наявності мікроаневризми $< 0,5$, за відсутності мікроаневризми $> 0,7$.

Контрольну групу утворили 100 осіб без скарг, неврологічного дефіциту та відставання у психоемоційному розвитку.

Вид ПЗ ВСА визначали за класифікацією J. Weibel та W. Fields (1965): звивистість (tortuosity) — С- та S-подібні звивистості сонних артерій, з виключенням гострих кутів, кінкінг (kinking) — перегин

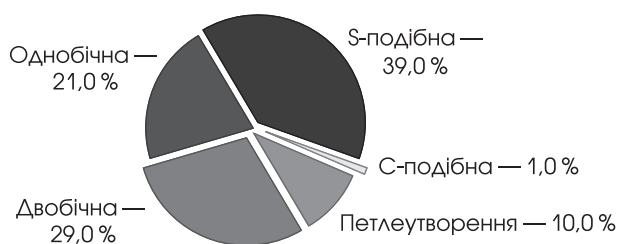


Рисунок. Клініко-анатомічні форми патологічної звивистості внутрішніх сонних артерій у пацієнтів дитячого віку

судини під кутом, койлінг (coiling) — петлеутворення [11]. До першої групи цієї класифікації J. Vollmar (1976) додав подовження (elongation) [10].

Результати та обговорення

Гемодинамічно значущу ПЗ ВСА виявлено у 108 (25,7 %) дітей, які входили до складу основної групи. Серед них було 32 (30 %) хлопчики і 76 (70 %) дівчаток. Клініко-анатомічні форми ПЗ ВСА наведено на рисунку.

Неврологічні вияви визначали на підставі клінічного огляду невролога, скарг дітей та їхніх батьків (табл. 1).

Установлено статистично значущу різницю за 10 клінічними виявами між дітьми основної та контрольної груп (див. табл. 1).

Таблиця 1

Частота основних неврологічних виявів у дітей основної та контрольної груп

Основні скарги	Основна група (n = 108)	Контрольна група (n = 100)
Головний біль	100 (92,6 %)	0*
Затримка мовного розвитку	29 (26,9 %)	0*
Стомлюваність, зниження уваги	96 (88,9 %)	8 (8,0 %)*
Зниження зору	35 (32,4 %)	3 (3,0 %)*
Порушення емоційної сфери та поведінки	84 (77,8 %)	8 (8,0 %)*
Зниження успішності в школі	88 (81,5 %)	2 (2,0 %)*
Порушення сну	16 (14,8 %)	0*
Запаморочення	19 (17,6 %)	0*
Блювота	12 (11,1 %)	0*
Втрата свідомості	28 (25,9 %)	3 (3,0 %)*

* Різниця щодо основної групи статистично значуща ($p = 0,0001$) за точним критерієм Фішера з використанням поправки Haldane — Anscombe (Haldane correction) за відсутності скарг у контрольній групі ($n = 0$).

В основній групі на головний біль в лобово-скроневих ділянках скаржилися всі пацієнти. Вияви судинно-мозкової недостатності, зумовленої ПЗ ВСА, відрізнялися у різних вікових групах. Для зручності групи поділили на такі вікові підгрупи: дошкільний вік (3—7 років) та шкільний вік (7—17 років). У групі дошкільного віку виявлено такі симптоми, як затримка мовного розвитку, порушення адаптації у колективі, затримка навичок самообслуговування, дратівливість, легка збудливість, порушення сну. Для групи шкільного віку характерними був головний біль. Відзначено еволюцію болю: спочатку після фізичного навантаження, занять у школі, стресу, психоемоційного навантаження, надалі — на тлі повного благополуччя. Виявлено зниження зору, втрату свідомості, зниження успішності у школі, дратівливість, тривожність, зниження працездатності, порушення уваги, які протягом 3 років трансформувалися в когнітивні порушення.

У 19 (17,6%) випадках відзначено нав'язливі рухи у вигляді посмикування руками, «гримаси» (табл. 2).

При порівнянні 9 клінічних симптомів у дітей основної та контрольної груп різниця була статистично значущою за 8 ознаками (див. табл. 2).

Минущі порушення мозкового кровообігу відзначено у групі дітей шкільного віку з петлеутворенням (5 (4,6%)) та S-подібною ПЗ ВСА (3 (2,8%)).

Еволюція неврологічної симптоматики у дітей з минущими порушеннями мозкового кровообігу виявлялася у вигляді тривалого головного болю, що змінюється, нудотою, порушенням координації

рухів, блюванням, пізніше приєднувалися оніміння піднебіння, язика, афазія, виявлялися парези верхніх (нижніх) кінцівок, втрата зору на одне око на боці ПЗ ВСА. При проведенні МРТ у цих дітей патології у головному мозку не виявлено. У 5 (4,6%) спостереженнях зафіксовано ішемічний інсульт (у 4 хлопчиків та 1 дівчинки). У всіх випадках виявлено одностороннє ПЗ (петлеутворення). Вік дітей — від 9 до 15 років. Пацієнти з неврологічною симптоматикою без неврологічного дефіциту отримували консервативне лікування під спостереженням невропатолога.

Діагноз ішемічного інсульту підтверджено результатами МРТ головного мозку з використанням режиму ангіографії. В усіх спостереженнях відзначено гострий початок ішемічного інсульту після психоемоційного стресу. Основними клінічними виявами ішемічного інсульту були: сильний головний біль у лобній ділянці, запаморочення, нудота і блювота, що не приносить полегшення. Пізніше приєднувалося порушення свідомості у вигляді сопору з вогнищевим неврологічним дефіцитом у вигляді афазії, геміпарезу, гомонімної геміанопсії. З часом у дітей розвинулися когнітивні розлади.

Найчастіше ПЗ ВСА супроводжувалася гіпермобільністю суглобів, сколіозом, дифузною м'язовою гіпотонією, які є виявом системної дисплазії сполучної тканини. Найгрубіші неврологічні порушення траплялися у шкільний період, що є результатом прогресування ранньої судинно-мозкової недостатності, зумовленої ПЗ ВСА. Усі пацієнти з неврологічною симптоматикою без неврологічного дефіциту отримували консервативне лікування під спостереженням невропатолога. Показання до оперативного лікування встановлювали шляхом спільного обговорення невропатологом (ангіоневрологом) та судинним хірургом.

Своєчасне виявлення та рання діагностика ПЗ ВСА у дітей методом скринінгового обстеження у невропатолога (ангіоневролога) та судинного хірурга дає змогу запобігти прогресуванню судинно-мозкової недостатності.

Висновки

Патологічна звивистість внутрішніх сонних артерій є поширеною патологією із судинних захворювань дитячого віку. У нашому дослідженні її виявлено у 108 (25,7%) випадках, переважно у дівчаток (70%).

Патологічна звивистість внутрішніх сонних артерій є однією з причин хронічної судинно-мозкової недостатності, минутих порушень мозкового кровообігу у дітей шкільного віку (8 (7,4%) випадків) та ішемічного інсульту (5 (4,6%)). Часті та найбільш клінічно несприятливі клініко-анатомічні форми — S-подібна ПЗ (42 (39%)) і петлеутворення (11 (10%)).

Найчастіші неврологічні порушення у дітей дошкільного віку, спричинені патологічною

Таблиця 2

Неврологічна симптоматика у дітей основної та контрольної груп

Клінічний симптом (неврологічний статус)	Основна група (n = 108)	Контрольна група (n = 100)
Гіпермобільність суглобів	50 (46,3%)	2 (2,0%)*
Сколіоз	41 (38,0%)	2 (2,0%)*
Дифузна м'язова гіпотонія	45 (41,7%)	3 (3,0%)*
М'язова кривошия	3 (2,8%)	0
Рефлекторний геміпарез	9 (8,3%)	0**
Слабкість конвергенції	27 (25,0%)	0*
Затримка у нервово-психічному розвитку	33 (30,6%)	0*
Пірамідна недостатність	53 (49,1%)	0*
Пожвавлення сухожильних рефлексів	41 (38,0%)	0*

Різниця щодо основної групи статистично значуща за точним критерієм Фішера з використанням поправки Haldane — Anscombe (Haldane correction) за відсутності скарг у контрольній групі (n = 0): * p = 0,0001; ** p = 0,002.

звивистістю внутрішніх сонних артерій, — затримка мовного розвитку (29 (27 %)), порушення адаптації в колективі, затримка навичок самообслуговування (затримка у нервово-психічному розвитку) (33 (31 %)), порушення емоційної сфери та поведінки (дратівливість, легка збудливість) (84 (78 %)), порушення сну (16 (15 %)).

Найгрубіші неврологічні порушення у дітей з патологічною звивистістю внутрішніх сонних артерій

трапляються у шкільний період, що є результатом прогресування ранньої судинно-мозкової недостатності. У цьому віці характерними є такі вияви ранньої судинно-мозкової недостатності: головний біль (100 (93 %)), зниження зору (35 (32 %)), зниження успішності в школі (88 (82 %)), дратівливість, тривожність, зниження працездатності, порушення уваги (96 (89 %)), порушення мозкового кровообігу (5 (4,6 %)).

Роботу виконано відповідно до плану наукових досліджень ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України НАМНУ».

Фінансової підтримки з боку компаній-виробників лікарських засобів автори не отримували.

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

збір та опрацювання матеріалу — В. П.; написання тексту — О. К., І. М.;

редагування — В. П., О. К.

Література

1. Данилова М. А., Байдина Т. В., Каракулова Ю. В., Трушнікова Т. Н. Патологическая извитость сонных артерий // Пермский медицинский журнал. — 2018. — XXXV, № 6. — С. 82—88. doi: 10.17816/pmj35682-88.
2. Зербино Д. Д., Кузык Ю. И. Патологические деформации сонных артерий // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2015. — Т. 115, № 1. — С. 118—123. ISSN 0044—4588.
3. Зозуля І. С., Головченко Ю. І., Зозуля А. І., Онопрієнко О. П., Волосовець А. О. Основні принципи діагностики, формування діагнозу, лікування та профілактики мозкового інсульту // Укр. мед. часопис. — 2015. — № 5. — С. 34—38. — Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2015_5_13.
4. Зозуля І. С., Зозуля А. І. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Укр. мед. часопис. — 2011. — № 5. — С. 38—41.
5. Казанчян П. О., Валиков Е. Л., Лобов М. Л. и др. Врожденные деформации сонных артерий у детей // Рос. педиатр. журн. — 2008. — № 6. — С. 17—21.
6. Корнацький В. М. Проблема серцево-судинних захворювань та шляхи їх мінімізації в Україні // Кардіологія: від науки до практики. — 2013(5). — С. 30—52. <http://kardiolog.in.ua/5-07-2013/172-2014-02-28-10-43-21>.
7. Педаченко Є. Г., Никифорова А. М., Сапон М. А., Гук А. П. Смертність від цереброваскулярних хвороб в Україні // Укр. нейрохірургіч. журн. — 2016. — № 3. — С. 39—47. doi: <https://doi.org/10.25305/unj.78781>.
8. Смирнова Ю. В. К вопросу о целесообразности хирургического лечения патологической извитости внутренней сонной артерии у детей // Ангиол. и сосуд. хирург. — 2007. — Т. 13, № 1. — С. 101 — 107. PMID: 17679981.
9. Puzzolo D., Micali A. Embryological considerations on a multiple vascular anomaly in a child // Ital. J. Anat. Embryol. — 1995. — 100 (3). — P. 125—133. PMID: 8760481.
10. Vollmar J., Nadjafi A. S., Stalker C. G. Surgical treatment of kinked internal carotid arteries // Br. J. Surg. — 1976. — 63. — P. 847—850. PMID: 1000178 DOI: 10.1002/bjs.1800631103.
11. Weibel J., Fields W. S. Tortuosity, coiling and kinking of the internal carotid artery. Etiology and radiographic anatomy // Neurology (Minneapolis). — 1965. — 15. — P. 7—18. PMID: 14257832. doi: 10.1212/wnl.15.1.7.

P. I. NIKULNIKOV, V. V. PICHKA, O. V. KASHYROVA, I. G. MAKSIMOV

O. O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology of NAMS of Ukraine, Kyiv

Pathological tortuosity of the internal carotid arteries in childhood

Objective — to identify the incidence of PT ICA in pediatric patients and assess their clinical significance depending on the clinical and anatomical forms.

Methods and subjects. On the basis of the Department of Vascular Surgery of the Department of Emergency and Restorative Vascular Surgery of the Institute of Emergency and Restorative Surgery named after V. K. Husaka of the National Academy of Sciences of Ukraine, together with the Donetsk regional children's psychoneurological dispensary, we conducted a screening study of brachiocephalic arteries in 420 children in the period from 2005 to 2007. The age of the patients is from 2 to 16 years, the average age is (9 ± 4) years. The control group consisted of 100 people without complaints, neurological deficits, and psycho-emotional retardation. A comprehensive examination included an examination by a pediatrician, a pediatric neurologist, a cardiologist, a vascular surgeon, a psychoneurologist, a duplex scan of the brachiocephalic vessels, a study of cardiac hemodynamics (electrocardiography, echocardiography), and magnetic resonance imaging of the brain as indicated. The criteria for the hemodynamic significance of LV were considered to be: the presence of a septal inflection of the ICA, an angle < 60°, microaneurysms, loop formation, blood flow acceleration in the zone of LV > 140 cm/s, the value of the resistivity index in the presence of a microaneurysm < 0.5, in the absence of a microaneurysm > 0.7. The type of PZ ICA was determined according to the classification of J. Weibel and W. Fields (1965) with additions by J. Vollmar (1976).

Results. Hemodynamically significant ISA was detected in 108 (25.7%) children of the main group (in 32 (30%) boys and 76 (70%) girls), the presence of transient ischemic attacks was in 8 (7.4%), ischemic stroke was in 5 (4.6%) school-age patients due to disease progression. The most clinically unfavorable clinico-anatomical forms are S-like PZ ICA (42 (39%)) and loop formation (11 (10%)). The most frequent neurological disorders in preschool children caused by the pathological tortuosity of the internal carotid arteries are delayed language development (29 (27%)), impaired adaptation in a team, delayed self-care skills (delayed in neuropsychological development) (33 (31%)), impaired emotional sphere and behavior (irritability, mild excitability) (84 (78%)), sleep disturbances (16 (15%)). The most serious neurological disorders in children with pathological tortuosity of the internal carotid arteries occur during the school period, which is the result of the progression of early cerebrovascular insufficiency. At this age, the following manifestations of early cerebrovascular insufficiency are typical: headache (100 (93%)), decreased vision (35 (32%)), decreased performance at school (88 (82%)), irritability, anxiety, reduced work capacity, attention disorders (96 (89%)), cerebral circulation disorders (5 (4.6%)). Predominant neurological disorders in preschool-aged children with PT ICA: delayed language development (29 (27%)), delayed self-care skills (delayed neuropsychological development) — 33 (31%); disorders of the emotional sphere and behavior — 84 (78%), sleep disorders (16; 15%).

Conclusions. Timely detection and early diagnosis of ICA in children by a screening examination prevent the progression of cerebrovascular insufficiency.

Keywords: pathologic tortuosity, internal carotid arteries, children.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Нікульніков П. І., Пічка В. В., Каширова О. В., Максимов І. Г. Патологічна звивистість внутрішніх сонних артерій у дитячому віці // Український неврологічний журнал. — 2022. — № 3—4. — С. 56—60. <http://doi.org/10.30978/UNJ2022-3-56>.

Nikulnikov PI, Pichka VV, Kashyrova OV, Maksimov IG. Pathological tortuosity of the internal carotid arteries in childhood (in Ukrainian). Ukrainian Neurological Journal. 2022;3—4:56-60. <http://doi.org/10.30978/UNJ2022-3-56>.



О. О. ГАЦЬКИЙ¹, І. Б. ТРЕТЯК¹, В. І. ЦИМБАЛЮК²,
Я. В. ЦИМБАЛЮК¹, А. І. ТРЕТЬЯКОВА¹, ЦЗЯН ХАО³

¹ Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України, Київ

² Національна медична академія наук України, Київ

³ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Хірургічна реіннервація переднього зубчастого м'яза при тривалій ідіопатичній нейропатії довгого грудного нерва: випадок із клінічної практики

Випадки крилоподібного відхилення (девіації) лопатки (КДЛ) пов'язані з дисфункцією м'язів первинних стабілізаторів її верхньомедіального та нижньомедіального країв. Одним із чинників КДЛ є ідіопатична нейропатія довгого грудного нерва (ДГН). Нефективність терапевтичних методів лікування КДЛ може бути компенсована використанням хірургічних методів корекції. Проведення декомпресії ДГН дає змогу досягти часткового регресу у 87 % пацієнтів та повного регресу дефіциту — у 62 % у терміни до 6 міс. Методика вибіркової прицільної реіннервації нервових структур — невротизація позбавлена низки недоліків традиційних хірургічних методів, дає змогу усунути вплив чинника часу на складний процес денервації/реіннервації та забезпечує прогнозованість результату.

Чоловік віком 27 років звернувся у відділення із болем у правому плечовому суглобі, обмеженням згинання в правому плечовому суглобі до 130°, зовнішньої ротації плеча — до 75°, відведення правого плеча — до 150°. Функція правого дельтоподібного м'яза — в межах норми (M5 за British MRC scale), КДЛ у спокої (статична) та при рухах (динамічна). Тривалість захворювання — близько 7 міс. Електронейроміографія (ЕНМГ) виявила порушення провідності руховими волокнами ДГН і за давнини денерваційний процес без ознак реіннервації в передньому зубчастому м'язі (ПЗМ). Пацієнту виконано невротизацію ДГН передньою порцією грудо-спинного нерва (ПП ГСН) за методикою С. В. Novak та S. E. Mackinnon. Контрольний огляд пацієнта проведено через 9, 15 та 19 міс після хірургічної реіннервації. Окрім клінічного неврологічного обстеження, виконували ЕНМГ. Біль у правому плечовому поясі регресував повністю. Відзначено повний регрес КДЛ у спокої (статична) та частковий при рухах (динамічна) правою верхньою кінцівкою. Дані ЕНМГ підтвердили реіннервацію ПЗМ. Використання агресивнішого хірургічного підходу — невротизації дало змогу наблизити аксони зі збереженою функцією (ПП ГСН) до кінцевих рухових пластинок нерва, що не функціонує (ДГН), що сприяло досягненню позитивного функціонального результату — відновленню ПЗМ. Селективне використання ПП ГСН дало змогу зберегти функціональність найширшого м'яза спини за рахунок збереження задньої порції нерва-донора.

Ключові слова: нейропатія, довгий грудний нерв, грудо-спинний нерв, невротизація, крилоподібна девіація лопатки.

Випадки крилоподібного відхилення (девіації) лопатки (КДЛ) пов'язані з дисфункцією м'язів первинних стабілізаторів її верхньомедіального та нижньомедіального країв [8]. До останніх належать трапецієподібний, ромбоподібні та передній зубчастий м'яз [8]. Нейрогенний характер дисфункції зазначених м'язів найчастіше зумовлений

порушенням функції додаткового дорзального нерва лопатки чи довгого грудного нерва (ДГН) [11].

Розрізняють два основних підвиди КДЛ [3]: статичну, що переважно виникає внаслідок м'язової чи фасціо-скапуло-гуморальної м'язової дистрофії, та динамічну, що виникає при нейропатіях додаткового нерва та ДГН різного генезу.

Нейропатія ДГН нетравматичного генезу є рідкісним неврологічним захворюванням [8, 13]

Стаття надійшла до редакції 6 червня 2022 р.

периферичної нервової системи (ПНС). Одним зі стійких наслідків перенесеного захворювання (синдром Personage—Turner [15]) є нейропатія ДГН [15]. Власне мононейропатія ДГН є вкрай рідкою патологією [13], виникнення якої пов'язують із наявністю потенційних точок стиснення (компресії) стовбура нерва від надключичної ділянки до переднього зубчастого м'яза (ПЗМ).

Динамічна КДЛ, зумовлена нейропатією ДГН і дисфункцією ПЗМ, призводить до формування хронічного больового синдрому в ділянці плечового поясу [8, 12, 13], проксимальних відділах плеча [8, 12, 13], різкого обмеження обсягу рухів у плечовому суглобі переважно в сагітальній та вище за горизонтальну площину — згинання в плечовому суглобі [8, 12, 13]. Клінічна картина більшості мононейропатій ДГН має тенденцію до регресу зумовленого нею неврологічного дефіциту протягом року [5]. Незважаючи на це, у близько 25% пацієнтів неврологічний дефіцит має стійкий і тривалий характер [16].

Неефективність терапевтичних методів лікування КДЛ, зумовленої мононейропатією ДГН, може бути компенсована використанням хірургічних методів корекції [12, 13]. Спроби хірургічної корекції КДЛ найчастіше спрямовані на усунення механічного компонента порушення кінематики лопатки (ортопедичні втручання) і передбачають переміщення м'язово-сухожилкових чи вільних міофасціальних комплексів [12, 13]. Значно рідше хірургічні втручання при КДЛ спрямовані на відновлення природної функції ПЗМ шляхом впливу на потенційний етіологічний чинник нейропатії (втручання на структурах ПНС), тобто усунення компресії ДГН у ділянках потенційних точок стиснення: у проксимальній — із використанням доступу в надключичній ділянці, у дистальній — із використанням пахово-грудного доступу або поєднання цих технік [13]. Проведення декомпресії ДГН дає змогу досягти часткового регресу у 87% пацієнтів та повного регресу дефіциту — у 62% у терміни до 6 міс від клінічно значущого порушення функції ПЗМ [7]. Порівняння ефективності ортопедичних методів та ефективності втручань на структурах ПНС для корекції КДЛ виявило перевагу останніх [12].

Досягнення останнього десятиріччя в галузі хірургії ПНС дають змогу радикально вирішувати більшість проблем порушення функції периферичних нервів як компресійного, так і травматичного генезу [6]. Методика вибіркової прицільної реіннервації нервових структур — невротизація позбавлена низки недоліків менш радикальних хірургічних підходів [6]. Невротизація дає змогу наблизити аксони зі збереженою функцією до кінцевих рухових пластинок нерва, що не функціонує, які безпосередньо контактують із м'язом-ефектором [6]. Використання методу невротизації деякою мірою дає змогу усунути вплив чинника часу на складний процес денервації/реіннервації [9] та забезпечує прогнозованість результату [2].

Клінічний випадок

Характеристика пацієнта

Скарги: 27-річний чоловік із домінантною правою верхньою кінцівкою звернувся у відділення Інституту нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України зі скаргами на біль у правому плечовому суглобі із іррадіацією в праву лопаткову ділянку та проксимальні відділи правого плеча, гіпотрофію дельтоподібного м'яза та надостьового м'яза лопатки, різке обмеження рухів у правому плечовому суглобі.

Анамнез захворювання: зазначена клінічна картина спостерігається близько 7 міс, факт травми м'якотканинних чи кісткових структур правого плечового поясу та правої вільної верхньої кінцівки в дебюті захворювання категорично заперечує. Пацієнт неодноразово обстежений лікарями неврологічного та ортопедо-травматологічного профілю. Консервативне медикаментозне лікування, фізіотерапевтичні та реабілітаційні процедури відповідно до рекомендацій МОЗ України не сприяли регресу неврологічного дефіциту. З огляду на наявність гіпотрофії надостьового м'яза, зниження функціональної спроможності якого підтверджено даними електронейроміографії (ЕНМГ), обмеження зовнішньої ротації плеча та дані магнітно-резонансної томографії (МРТ) структур плечового суглоба пацієнту запропонована хірургічна корекція ушкодженої ротаторної манжети на попередніх етапах лікування.

Об'єктивний неврологічний статус: згинання в правому плечовому суглобі обмежене до 130°, зовнішня ротація — до 75°, відведення правого



Рис. 1. Клінічна картина медіальної динамічної крилоподібної девіації правої лопатки

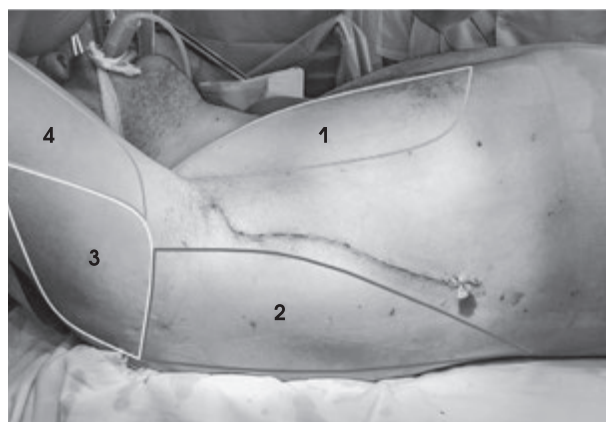
плеча — до 150°, функція правого дельтоподібного м'яза — в межах норми (M5 за British MRC scale [10]), КДЛ у спокої (статична) та при рухах (динамічна) правою верхньою кінцівкою (рис. 1).

На момент огляду функція низхідної, поперечної та висхідної порцій правого трапецієподібного м'яза не порушена. Інших локальних та глобальних розладів рухової та чутливої сфер не зареєстровано.

Додаткові обстеження: виконано комплексне ЕНМГ-обстеження структур правого плечового поясу і вільної правої верхньої кінцівки згідно із локальними протоколами та галузевими рекомендаціями [1]. За даними ЕНМГ, виявлено порушення провідності руховими волокнами ДГН та за давнього денерваційного процесу без ознак реіннервації в передньому зубчастому м'язі (ПЗМ).

З огляду на клінічну симптоматику, дані анамнезу, динаміку захворювання, дані рентгенологічних та електрофізіологічних методів обстеження сформульовано клінічний діагноз: ідіопатична компресійно-ішемічна нейропатія ДГН праворуч.

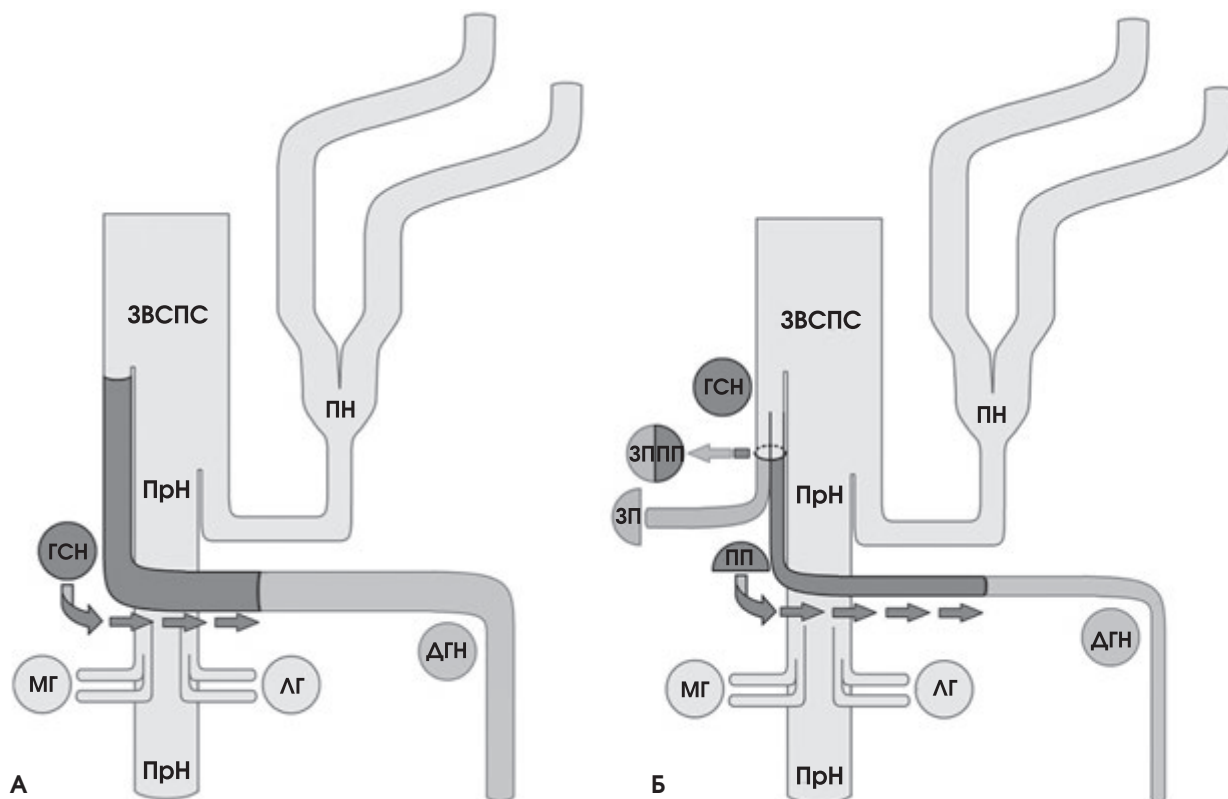
Через неефективність консервативних методів лікування із пацієнтом обговорено варіанти хірургічного лікування тунельної нейропатії ДГН, переваги та недоліки менш радикальних методів (декомпресії ДГН у потенційних точках стиснення



1 — великий грудний м'яз; 2 — найширший м'яз спини; 3 — дельтоподібний м'яз; 4 — триголовий м'яз плеча

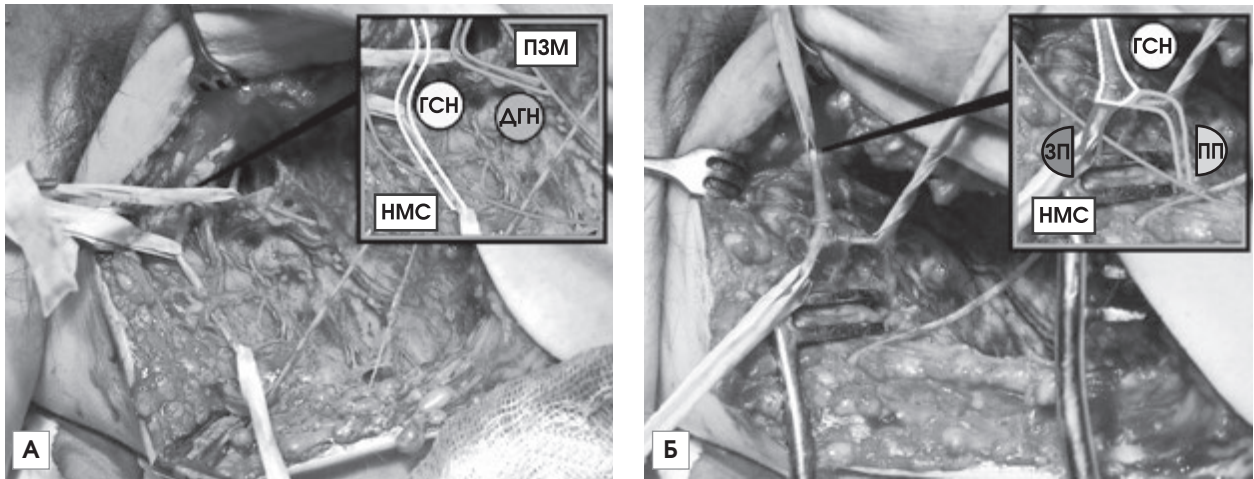
Рис. 2. Позиція пацієнта на операційному столі. Хірургічний доступ з урахуванням поверхневих релевантних анатомічних орієнтирів

в надключичній та підключичній ділянках) порівняно із радикальнішим підходом до хірургічного лікування тривалих нейропатій структур ПНС — селективною реіннервацією. Отримано письмову згоду пацієнта на проведення хірургічного лікування.



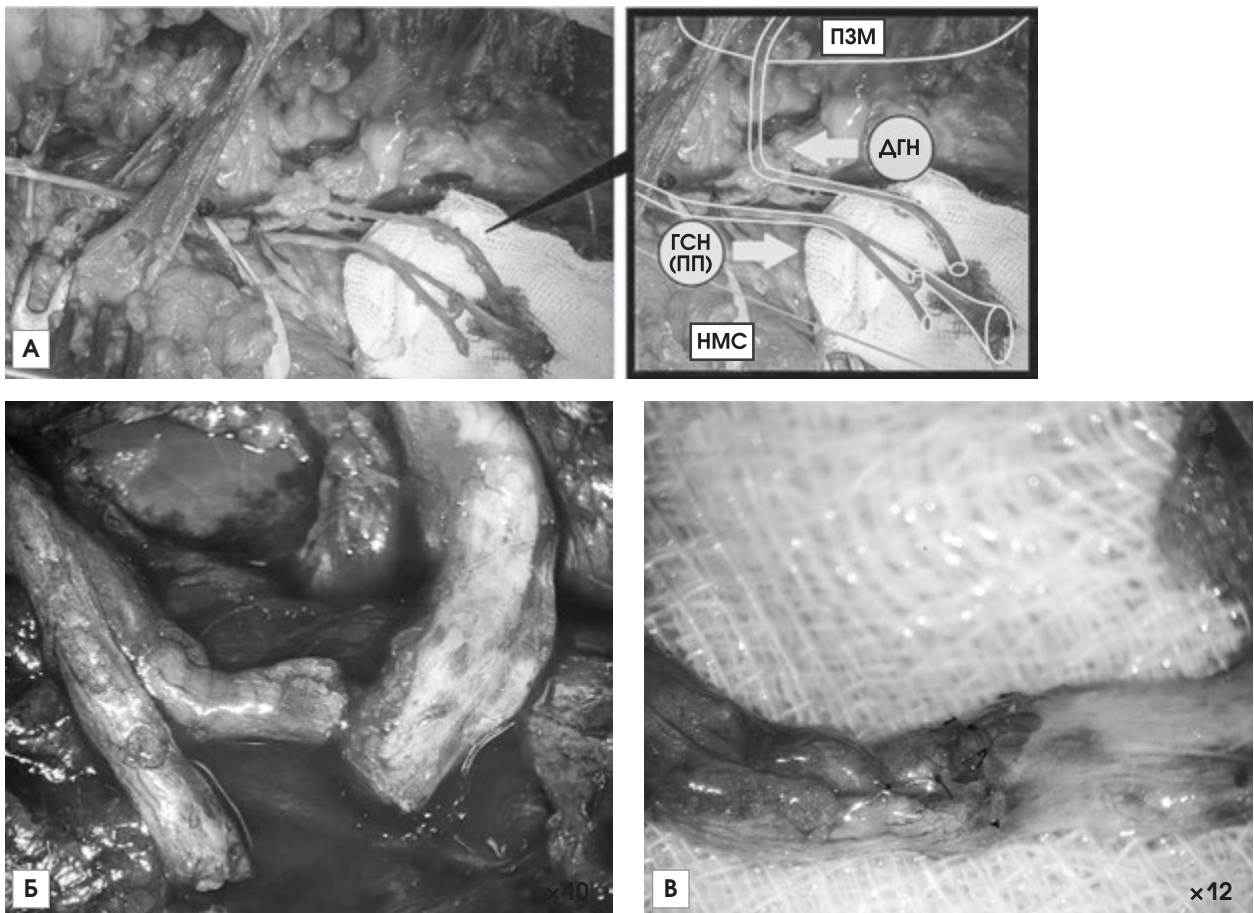
ЗВСПС — задній вторинний стовбур плечового сплетення; ПрН — променевий нерв; ПН — паховий нерв; ГСН — грудо-спинний нерв; ДГН — довгий грудний нерв; МГ — гілки променевого нерва до медіальної голівки триголового м'яза плеча; ЛГ — гілки променевого нерва до латеральної голівки триголового м'яза плеча; ПП — передня порція грудо-спинного нерва; ЗП — задня порція грудо-спинного нерва

Рис. 3. Схематичне зображення методики реіннервації довгого грудного нерва за рахунок грудо-спинного нерва: А — як нерв-донор використано загальний стовбур грудо-спинного нерва; Б — як нерв-донор використано передню порцію грудо-спинного нерва



ПЗМ — передній зубчастий м'яз; НМС — найширший м'яз спини; ГСН — грудно-спинний нерв; ДГН — довгий грудний нерв; ПП — передня порція грудно-спинного нерва; ЗП — задня порція грудно-спинного нерва

Рис. 4. Релевантна інтраопераційна макроанатомія в ділянці проведення реіннерваційного хірургічного втручання на бічній поверхні грудної клітки: А — макроскопічний вигляд нерва-донора (грудно-спинний нерв) та нерва-акцептора (довгий грудний нерв); Б — макроскопічний вигляд нерва-донора (грудно-спинний нерв), передньої та задньої порцій грудно-спинного нерва



ГСН — грудно-спинний нерв; ДГН — довгий грудний нерв; ПП — передня порція грудно-спинного нерва

Рис. 5. Релевантна інтраопераційна макроанатомія та мікроанатомія реіннервації довгого грудного нерва передньою порцією грудно-спинного нерва: А — макроскопічний вигляд нерва-донора (грудно-спинний нерв) та нерва-акцептора (передня порція довгого грудного нерва) із зазначенням анатомічних орієнтирів; Б — мікроскопічний вигляд нерва-донора (грудно-спинний нерв) та нерва-акцептора (передня порція довгого грудного нерва) до коаптації; В — мікроскопічний вигляд нерва-донора (грудно-спинний нерв) та нерва-акцептора (передня порція довгого грудного нерва) після коаптації

Хірургічне втручання

Положення пацієнта на операційному столі на спині (рис. 2). Верхня кінцівка зігнута в плечовому суглобі до 140—150°, між лопатками розміщено валик. Розріз шкіри виконано на бічній поверхні грудної клітки по передньому краю найширшого м'яза спини по *linea axillaris media* від проєкції тіла 3-го ребра до проєкції тіла 8-го ребра. Подальший хід хірургічного втручання не відрізнявся від класичної методики С. В. Novak та S. E. Maskinnon [14]. Методику реіннервації ДГН за рахунок загального стовбура чи передньої/задньої порції грудо-спинного нерва наведено на рис. 3.

Виконано реіннервацію ДГН за рахунок передньої порції грудо-спинного нерва (рис. 4, 5).

Лікування пацієнта в післяопераційний період проведено згідно з локальними протоколами та галузевими рекомендаціями [1]. Жодних ускладнень, пов'язаних із хірургічним втручанням, не зареєстровано в ранній, пізній та віддалений післяопераційний період.

Спостереження

Контрольний огляд пацієнта проведено через 9, 15 та 19 міс після хірургічної реіннервації. Клінічне неврологічне обстеження доповнювали ЕНМГ згідно із локальними протоколами та галузевими рекомендаціями [1]. На 19-й місяць встановлено, що обмеження згинання, відведення та зовнішньої ротації в правому плечовому суглобі у відповідних площинах щодо вісі тулуба [4] не відрізнялось від такого в лівій верхній кінцівці. Біль у правому плечовому поясі регресувала повністю. Відзначено повний регрес КДЛ у спокої (статична) та частковий при рухах (динамічна) правою верхньою кінцівкою (рис. 6). Дані ЕНМГ дали змогу об'єктивізувати реіннервацію ПЗМ.

Висновки

Представлено результати агресивного хірургічного підходу до редукції клінічних виявів дисфункції ПЗМ у вигляді медіальної КДЛ, зумовленої тривалою ідіопатичною компресійно-ішемічною нейропатією ДГН. З огляду на суттєво обмежені можливості верифікації дійсної точки серед потенційних точок, стиснення ДГН за допомогою усіх наявних сучасних електрофізіологічних [8, 12, 13] та візуалізуючих [12, 13] методів обстеження, за давності процесу (тривалість денервації ПЗМ) вважаємо, що дистальна реіннервація ДГН із селективним використанням нерва-донора (залучення лише передньої порції грудо-спинного нерва) дала низку переваг у досягненні позитивного функціонального результату:

1) відмова від виконання хірургічної декомпресії ДГН в усіх потенційних точках його стиснення

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту — О. Г., І. Т., В. Ц.; збір та опрацювання матеріалу — О. Г., Я. Ц., А. Т., Ц. Х.; редактування — В. Ц., А. Т., Ц. Х.



Рис. 6. Клінічна картина часткового регресу медіальної крилоподібної девіації правої лопатки на 19-й місяць після хірургічної реіннервації переднього зубчастого м'яза

дала змогу уникнути «пасивного» очікування спонтанної регенерації в післяопераційний період протягом щонайменше 3—5 міс;

2) виконання хірургічної декомпресії ДГН унеможливила би виконання реіннервації в пізніший період унаслідок незворотних змін у ПЗМ протягом сумарного часу існування нейропатії (7 міс) та очікування власне спонтанної регенерації (3—5 міс), що є критичним для будь-якого денервованого м'яза [9];

3) використання агресивнішого хірургічного підходу — невротизації дало змогу наблизити аксони зі збереженою функцією (грудо-спинний нерв) до кінцевих рухових пластинок нерва, що не функціонує (ДГН), а отже, забезпечити незворотний характер реіннерваційного процесу;

4) невротизація ДГН певною мірою зменшила термін перебування ПЗМ у денервованому стані (з огляду на тривалість індукованого реіннерваційного процесу);

5) підтверджено тезу, що метод невротизації певною мірою дає змогу усунути вплив чинника часу на складний процес денервації/реіннервації;

6) селективне використання передньої порції грудо-спинного нерва дало змогу зберегти функціональність найширшого м'яза спини за рахунок збереження задньої порції нерва-донора.

Література

1. Стандартизація в нейрохірургії. Частина 6. Відновлювальна та функціональна нейрохірургія / За ред. академіка НАМН України, проф. Є. Г. Педаченка. — К.: ІНХ НАМНУ, 2020. — 144 с.
2. Domeshek L. F., Novak C. B., Patterson J. M. M. et al. Nerve transfers—a paradigm shift in the reconstructive ladder // *Plast Reconstr Surg Glob Open*. — 2019. — Vol. 7 (6). — P. e2290. Published 2019 Jun 25. doi: 10.1097/GOX.0000000000002290;
3. Fiddian N. J., King R. J. The winged scapula // *Clin. Orthop Relat Res*. — 1984. — Vol. 185. — P. 228—236.
4. Gates D. H., Walters L. S., Cowley J., Wilken J. M., Resnik L. Range of motion requirements for upper-limb activities of daily living // *Am. J. Occup. Ther.* — 2016. — Vol. 70(1). — P. 7001350010p1—7001350010p10. doi: 10.5014/ajot.2016.015487.
5. Gregg J. R., Labosky D., Harty M. et al. Serratus anterior paralysis in the young athlete // *J. Bone Joint Surg Am.* — 1979. — Vol. 61(6A). — P. 825—832.
6. Hems T. Nerve transfers for traumatic brachial plexus injury: advantages and problems // *J. Hand Microsurg.* — 2011. — Vol. 3(1). — P. 6—10. doi: 10.1007/s12593-011-0031-1.
7. Le Nail L. R., Bacle G., Marteau E. et al. Isolated paralysis of the serratus anterior muscle: surgical release of the distal segment of the long thoracic nerve in 52 patients // *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* — 2014. — Vol. 100(4) (suppl.). — P. S243—S248.
8. Maire N., Abane L., Kempf J. F., Clavert P., French Society for Shoulder and Elbow (SOFEC). Long thoracic nerve release for scapular winging: clinical study of a continuous series of eight patients // *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* — 2013. — Vol. 99(6) (suppl.). — P. S329—S335.
9. Martin E., Senders J. T., DiRisio A. C., Smith T. R., Broekman M. L. D. Timing of surgery in traumatic brachial plexus injury: a systematic review [published online ahead of print, 2018 May 1] // *J. Neurosurg.* — 2018. — P. 1—13. doi: 10.3171/2018.1.JNS172068.
10. Matthews W. B. Aids to the examination of the peripheral nervous system // *J. Neurol. Sci.* — 1977. — Vol. 33(1—2). — P. 299.
11. Meininger A. K., Figuerres B. F., Goldberg B. A. Scapular winging: an update // *J. Am. Acad. Orthop Surg.* — 2011. — Vol. 19(8). — P. 453—462.
12. Nath R. K., Somasundaram C. Meta-analysis of long thoracic nerve decompression and neurolysis versus muscle and tendon transfer operative treatments of winging scapula // *Plast Reconstr Surg Glob Open*. — 2017. — Vol. 5(8). — P. e1481. Published 2017 Aug 10. doi: 10.1097/GOX.0000000000001481.
13. Noland S. S., Krauss E. M., Felder J. M., Mackinnon S. E. Surgical and clinical decision making in isolated long thoracic nerve palsy // *HAND*. — 2018. — Vol. 13(6). — P. 689—694. doi: 10.1177/1558944717733306.
14. Novak C. B., Mackinnon S. E. Surgical treatment of a long thoracic nerve palsy // *Ann. Thorac Surg.* — 2002. — Vol. 73(5). — P. 1643—1645.
15. Parsonage M. J., Turner J. W. A. Neuralgic amyotrophy: the shoulder-girdle syndrome // *Lancet*. — 1957. — Vol. 273(6988). — P. 209—212.
16. Pikkariainen V., Kettunen J., Vastamaki M. The natural course of serratus palsy at 2 to 31 years // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 2013. — Vol. 471(5). — P. 1555—1563.

O. O. GATSKIY¹, I. B. TRETYAK¹, V. I. TSYMBALIUK²,
Y. V. TSYMBALIUK¹, A. I. TRETIAKOVA¹, JIANG HAO³

¹SI «Institute of Neurosurgery named after acad. A. P. Romodanov of NAMS of Ukraine», Kyiv

²National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

³Bogomolets National Medical University, Kyiv

Surgical reinnervation of the dentate anterior muscle in long-term idiopathic neuropathy of the long thoracic nerve: a case report

Cases of pterygoid deviation (deviation) of the scapula are associated with dysfunction of the muscles of the primary stabilizers of its superior medial and inferior medial edges. One of the factors of KDL is idiopathic neuropathy of the long thoracic nerve (LPN). The ineffectiveness of therapeutic methods of treatment of KDL can be compensated by the use of surgical correction methods. Carrying out decompression of the DGN makes it possible to achieve partial regression in 87% of patients and complete regression of the deficiency — in 62% in terms of up to 6 months. The method of selective targeted reinnervation of nerve structures — neurotization is devoid of a number of disadvantages of traditional surgical methods, makes it possible to eliminate the influence of the time factor on the complex process of denervation/reinnervation and ensures the predictability of the outcome.

A 27-year-old male attended the department with pain in the right shoulder joint, limitation of flexion in the right shoulder joint to 130°, external rotation of the shoulder to 75°, abduction of the right shoulder to 150°. The function of the right deltoid muscle is within the normal range (M5 according to the British MRC scale), KDL at rest (static) and during movements (dynamic). The duration of the disease is about 7 months. Electroneuromyography (EMG) revealed a violation of the conduction of motor fibers of the DGN and a long-standing denervation process without signs of reinnervation in the dentate anterior muscle (DAM). The patient underwent neurotization of the DGN with the anterior portion of the thoraco-spinal nerve (PP GSN) according to the method of C. B. Novak and S. E. Mackinnon. A follow-up examination of the patient was carried out 9, 15 and 19 months after surgical reinnervation. In addition to clinical neurological examination, ENMG was performed. The pain in the right shoulder girdle regressed completely. Full regression of the KDL at rest (static) and partial during movements (dynamic) of the right upper limb was noted. The ENMG data confirmed the reinnervation of the PZM. The use of a more aggressive surgical approach — neurotization made it possible to bring the axons with preserved function (PP GSN) closer to the end motor plates of the non-functioning nerve (DGN), which contributed to achieving a positive functional result — the restoration of PZM. Selective use of PP GSN made it possible to preserve the functionality of the latissimus dorsi muscle at the expense of preserving the posterior portion of the nerve donor.

Keywords: neuropathy, long thoracic nerve, thoracodorsal nerve, nerve transfer, scapular winging.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Гацький О. О., Третяк І. Б., Цимбалюк В. І., Цимбалюк Я. В., Третякова А. І., Цзян Хао. Хірургічна реіннервація переднього зубчастого м'яза при тривалій ідіопатичній нейропатії довгого грудного нерва: випадок із клінічної практики // Український неврологічний журнал. — 2022. — № 3—4. — С. 61—66. <http://doi.org/10.30978/UNJ2022-3-61>.

Gatskiy O. O., Tetryak I. B., Tsymbaliuk V. I., Tsymbaliuk Y. V., Tretiakova A. I., Jiang Hao. Surgical reinnervation of the dentate anterior muscle in long-term idiopathic neuropathy of the long thoracic nerve: a case report (in Ukrainian). *Ukrainian Neurological Journal*. 2022;3—4:61-66. <http://doi.org/10.30978/UNJ2022-3-61>.

Ю. В. КУРУС¹, С. Я. КИРИЛЮК², Т. І. НЕГРИЧ²¹ Львівський обласний державний клінічний
лікувально-діагностичний кардіологічний центр² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Лікування міокімії верхнього косого м'яза ока за допомогою прегабаліну. Клінічний випадок

Міокімія верхнього косого м'яза ока — це рідкісне ідіопатичне захворювання, яке характеризується раптовими самовільними ритмічними однобічними скороченнями верхнього косого м'яза ока і типово виявляється монокулярною осцилопсією та диплопією. Цей патологічний стан найчастіше вражає пацієнтів середнього віку без супутніх системних захворювань. Метою роботи було вивчити особливості клінічного перебігу, діагностики та методів лікування міокімії верхнього косого м'яза ока на прикладі клінічного випадку. Наведено клінічний випадок міокімії верхнього косого м'яза ока у пацієнта 1983 року народження. Діагноз встановлено на підставі клінічних виявів у вигляді раптових епізодів вертикальної осцилопсії та диплопії у полі зору правого ока, що виникали як самовільно при тривалій роботі за комп'ютером, водінні транспортного засобу, так і у відповідь на стимуляцію світлом. Пацієнт описував хворобу як наявність періодичних нападів, під час яких виникали розмитість зору, подвоєння та рухливість предметів у полі зору правого ока протягом 2—3 с, після чого зір повертався до норми. Кількість нападів становила до 100 на добу і суттєво погіршувала якість життя хворого. Під час проведення неврологічного огляду виявлено появу епізоду вертикальної осцилопсії з диплопією при скеруванні світла на праве око. Не спостерігали інших патологічних змін з боку нервової системи, ока та решти систем і органів, що підтверджено лабораторними та інструментальними методами дослідження, оглядами і консультаціями суміжних спеціалістів. У пацієнта відзначено позитивний терапевтичний ефект при лікуванні міокімії верхнього косого м'яза ока прегабаліном у дозі 150 мг/добу. Важливе значення мали рекомендації щодо зменшення тривалості роботи за комп'ютером та дотримання здорового способу життя.

Міокімія верхнього косого м'яза ока — рідкісний патологічний стан, що виявляється раптовими епізодами монокулярної вертикальної осцилопсії та диплопії. Прегабалін може бути розглянутий як препарат вибору при лікуванні цього захворювання. Необхідно провести додаткові дослідження для створення уніфікованих протоколів лікування.

Ключові слова: міокімія верхнього косого м'яза ока, прегабалін.

Міокімія верхнього косого м'яза ока (superior oblique myokymia, SOM) — це рідкісне ідіопатичне захворювання, яке характеризується раптовими самовільними ритмічними однобічними скороченнями верхнього косого м'яза ока і типово виявляється монокулярною осцилопсією та диплопією [3].

Клінічний випадок

Пацієнт В., 38 років, 20.10.2021 р. звернувся за консультацією до невролога Львівської обласної клінічної лікарні зі скаргами на короткотривале

відчуття посіпування у правому оці, що супроводжувалось погіршенням гостроти зору. З анамнезу відомо, що в кінці серпня під час відпочинку відвідував водні процедури з різкою контрастною зміною температури води від гарячої до холодної, з чим пов'язує виникнення захворювання, оскільки наступного дня з'явилось відчуття посіпування в правому оці. Хворий описував хворобу як наявність періодичних нападів, під час яких виникали розмитість зору, подвоєння та рухливість предметів у полі зору правого ока протягом 2—3 с, після чого зір повертався до норми. Спочатку напади були поодинокими, виникали рідко та самовільно.

Стаття надійшла до редакції 29 червня 2022 р.

Згодом їх кількість поступово зростала, вони провокувались яскравим світлом, тривалою роботою за комп'ютером, водінням транспортного засобу, особливо в темний час доби. Станом на 20.10.2021 р. кількість нападів становила 100 на добу і суттєво погіршувала якість життя пацієнта.

Анамнез життя: наявність хронічних захворювань, прийом лікарських препаратів та шкідливі звички заперечує, сімейний анамнез не обтяжений, хірургічні втручання не проводились, алергічні реакції на харчові продукти, лікарські препарати, побутові засоби заперечує, матеріально-побутові умови життя задовільні.

При об'єктивному огляді загальний стан пацієнта задовільний.

Артеріальний тиск — 125/80 мм рт. ст., частота серцевих скорочень — 78/хв, тони серця звучні, ритмічні, частота дихання — 15/хв, дихання при аускультації везикулярне, температура тіла — 36,6°C, щитоподібна залоза не болюча, не збільшена.

Неврологічний огляд: рухи очних яблук збережені в повному обсязі, реакція зіниць на світло збережена, зіниці D=S, патологічних рухів очних яблук не спостерігали, ністагм відсутній, корнеальний рефлекс збережений. Поля зору без патологічних змін. Обличчя симетричне, патологічних рефлексів не відзначено. Світло, скероване на праве око, провокувало появу епізоду вертикальної осцилопсії з диплопією. При рухах ока латерально, вгору та вниз епізод припинявся, при погляді медіально — викликався.

Офтальмологічний огляд: гострота зору на обох очах — 1,0. Внутрішньоочний тиск — у нормі. Повіки без змін, блефароспазм відсутній, кон'юнктива, рогівка, райдужка, сітківка без змін, передня камера глибока.

Хворому проведено лабораторну діагностику: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, визначення рівня в крові тиреотропного гормону, вільних трийодтироніну і тироксину для заперечення патології щитоподібної залози та запальних захворювань. Патологічних змін не виявлено. Проведено інструментальну діагностику (магнітно-резонансну томографію головного мозку для заперечення змін з боку головного мозку) — без патологічних ознак. Також проведено консультації терапевта і офтальмолога. Офтальмологом заперечені інші патології ока та підтверджено діагноз міокімії верхнього косоного м'яза ока.

Пацієнту рекомендували зменшити час роботи за комп'ютером та змінити спосіб життя. Призначено прегабалін у дозі 75 мг один раз на добу ввечері з подальшим переходом на 75 мг двічі на добу.

Протягом першого тижня хворий приймав прегабалін у дозі 75 мг один раз на добу ввечері. Позитивної динаміки не спостерігали, кількість епізодів становила близько 100 на добу. На початку другого тижня лікування збільшено дозу прегабаліну до 150 мг на добу — 75 мг зранку та 75 мг ввечері. На

тлі терапії відзначено поліпшення стану. Кількість епізодів зменшилась до 30—40 на добу під час вихідних та до 60—70 під час активної роботи за комп'ютером. Протягом грудня 2021 року кількість епізодів поступово зменшилась до 1—2 епізодів на добу під час активної роботи за комп'ютером. У січні 2022 р. епізоди SOM не спостерігались, на тлі поліпшення стану пацієнта лікування було припинено. Станом на липень 2022 р. пацієнт відзначив періодичну появу кількох епізодів SOM поспіль за 20—30 хв під час активної роботи за комп'ютером у середньому один раз на 7—14 днів. Нині жодного лікування пацієнт не отримує.

Міокімія верхнього косоного м'яза ока — рідкісне ідіопатичне захворювання, найімовірнішими етіологічними причинами якого є компресія трохлеарного нерва у місці виходу внаслідок кисти чи пухлини, а також травма ока [3]. У частини пацієнтів епізоди SOM виникають без попереднього ураження трохлеарного нерва, як у наведеному випадку. SOM частіше спостерігається у пацієнтів середнього віку (середній вік — 42 роки). Правобічна міокімія верхнього косоного м'яза переважно трапляється у жінок [10]. SOM не асоційована із жодним системним захворюванням та не має чинників ризику, окрім попередньо перенесеної черепно-мозкової травми та/чи травми ока [3]. В описаному випадку пацієнт заперечив наявність травм в анамнезі. Типовими тригерами епізодів SOM є стрес, втома, яскраве світло та зміни настрою, також епізоди можуть виникати спонтанно [3]. В описаному клінічному випадку епізоди переважно провокувалися світлом і роботою за комп'ютером, що потребує значного зорового зосередження, а також виникали спонтанно. Епізоди SOM являють собою короткочасний (від 1 с до 1 хв) напад однобічної вертикальної осцилопсії з диплопією в полі зору ураженого боку [3, 5, 10]. При об'єктивному огляді загальний стан таких хворих задовільний, обстеження щільною лампою не виявляє патологічних змін, неврологічний статус без особливостей, при стимуляції світлом виникають періодичні вертикальні та торсійні рухи ураженого ока [3]. Об'єктивний огляд пацієнта повністю відповідає типовій клінічній картині міокімії верхнього косоного м'яза ока.

Нині не існує уніфікованого протоколу ведення пацієнтів із SOM, оскільки його розробка та оцінка ефективності методів лікування ускладнені через низьку частоту захворювання у популяції, варіабельність перебігу SOM та можливість спонтанного поліпшення стану. Рекомендують розпочинати терапію міокімії верхнього косоного м'яза ока з антиконвульсантів [8]. У літературі описані успішні випадки лікування SOM за допомогою карбамазепіну [8] і габапентину [8], а також баклофену [6], пероральних та місцевих β-блокаторів [1, 7] (тимолол [1], левобунолол [9]), мемантину [2, 6]. З певним успіхом застосовували прегабалін [8], міртазапін [6], окскарбазепін [6], фенітоїн [6], клоназепам [6].

Також з лікувальною метою можна застосовувати оперативні втручання: операцію Харада–Іто [5], екстирпацію дистального сухожилка [4], тенотомію [8], міотомію [6]. З огляду на добру переносність та низьку частоту побічних ефектів у наведеному прикладі проведено терапію прегабаліном, яка сприяла значному зменшенню частоти епізодів міокімії.

Отже, міокімія верхнього косоного м'язу ока — рідкісний патологічний стан, що виявляється раптовими епізодами монокулярної вертикальної

осцилопсії та диплопії. Лікування прегабаліном у дозі 150 мг/добу (по 75 мг двічі зранку та ввечері) у пацієнта чоловічої статі віком 38 років сприяло значному зменшенню частоти епізодів осцилопсії та диплопії і поліпшенню загального стану.

Прегабалін може бути розглянутий як препарат вибору при лікуванні міокімії верхнього косоного м'язу ока.

Необхідно провести додаткові дослідження для створення уніфікованих протоколів лікування.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, збір та опрацювання матеріалу — Ю. К., С. К.; написання тексту — Ю. К., С. К., Т. Н.; редагування — Т. Н.

Література

1. Borgman C. Topical timolol in the treatment of monocular oscillopsia secondary to superior oblique myokymia: a review // J. Optom. — 2014. — 7 (2). — P. 68—74. doi: 10.1016/j.optom.2013.06.004.
2. Jain S., Farooq S.J., Gottlob I. Resolution of superior oblique myokymia with memantine // J. AAPOS. — 2008. — 12 (1). — P. 87—88. doi: 10.1016/j.jaapos.2007.07.007.
3. Kini A., Othman B. A., Panneerselvam S. Superior oblique myokymia. — 2021. — Available from: https://eyewiki.aaos.org/Superior_Oblique_Myokymia.
4. Law M., Hoyt C. S., Horton J. C. Recurrent superior oblique myokymia treated by distal tendon extirpation // J. Neuroophthalmol. — 2019. — 39 (3). — P. 345—347.
5. Leigh R. J., Zee D. S. The Neurology of Eye Movements. Oxford University Press. — 2015. — 1136. d
6. Lenci L. T., Thompson E. A., Thurtell M. J. Vertical Oscillopsia: A Case of Superior Oblique Myokymia. EyeRounds.org. — 2016. — Available from: <http://EyeRounds.org/cases/228-SOM.htm>.
7. Sathyan S., Antony R. C. Superior oblique myokymia: some novel observations // Middle East Afr. J. Ophthalmol. — 2017. — 24 (3). — P. 162—164. doi: 10.4103/meajo.MEAJO_78_17.
8. Straube A., Büttner U. Neuro-ophthalmology: Neuronal control of eye movements. — Karger Medical and Scientific Publishers, 2007. — 198.
9. Zhang M., Gilbert A. L., Hunter D. G. Superior oblique myokymia treated with levobunolol // J. AAPOS. — 2018. — 22 (1). — P. 67—69. e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2017.08.010>.
10. Zhang M., Gilbert A., Hunter D. G. Superior oblique myokymia // Surv. Ophthalmol. — 2018. — 63 (4). — P. 507—517.

Y. V. KURUS¹, S. Y. KYRYLIUK², T. I. NEHRYCH²

¹Lviv Regional State Clinical Medical and Diagnostic Cardiology Center

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Treatment of superior oblique myokymia with pregabalin. Review of a clinical case

Superior oblique myokymia is a rare idiopathic disease, characterized by sudden, spontaneous, unilateral, rhythmic contractions of the superior oblique muscle and typically presents with monocular oscillopsia and diplopia. This pathological condition most often affects middle-aged patients without concomitant systemic diseases. The aim of the article was to study the features of the clinical course, diagnosis and methods of treatment of superior oblique myokymia based on a clinical case. A review of a clinical case of superior oblique myokymia in a patient born in 1983 is presented. The diagnosis was established on the basis of clinical manifestations in the form of sudden episodes of vertical oscillopsia and diplopia in the field of vision of the right eye, which occurred both spontaneously during prolonged work at the computer, driving a vehicle, and in response to light stimulation. A 38-year-old patient described the disease as the presence of periodic attacks, during which blurred vision, doubling and movement of objects in the field of vision of the right eye occurred for 2—3 seconds, after which the vision returned to normal. The number of attacks was up to 100 per day and significantly worsened the patient's quality of life. During the neurological examination, an episode of vertical oscillopsia with diplopia was revealed when light was directed at the right eye. No other pathological changes were observed in the nervous system, eyes and other systems and organs, which was confirmed by laboratory and instrumental examination methods, examinations and consultations of different specialists. The patient had a positive therapeutic effect in the treatment of superior oblique myokymia with pregabalin at a dose of 150 mg per day. Recommendations to reduce the time spent working at the computer and to adopt a healthy lifestyle were important.

Thus, superior oblique myokymia is a rare pathological condition manifested by sudden episodes of monocular vertical oscillopsia and diplopia. Pregabalin can be considered as the medication of choice in the treatment of this disease. Further research is needed to establish unified treatment guideline.

Keywords: superior oblique myokymia, pregabalin.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Курус Ю. В., Кирилук С. Я., Негрич Т. І. Лікування міокімії верхнього косоного м'язу ока за допомогою прегабаліну. Клінічний випадок // Український неврологічний журнал. — 2022. — № 3—4. — С. 67—69. <http://doi.org/10.30978/UNJ2022-3-67>.

Kurus YV, Kyryliuk SY, Nehrych TI. Treatment of superior oblique myokymia with pregabalin. Review of a clinical case (in Ukrainian). Ukrainian Neurological Journal. 2022; 3—4:67-69. <http://doi.org/10.30978/UNJ2022-3-67>.

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 заголовки і порядковий номер.

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

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

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

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці 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 англійського 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 зазначити 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.slovnuk.ua/translit.php>. Наприкінці статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> або <http://www.citethisforme.com>.

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 опублікованих статей можливий на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0.

Детальніше з редакційною політикою та умовами публікації в журналі можна ознайомитися на сайті <http://ukrneuroj.com.ua> в розділі «Про журнал».

Статті надсилати на адресу:

03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3
E-mail: vitapol3@gmail.com