

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

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

Український неврологічний журнал

№ 4 (45)
2017

Науково-практичне спеціалізоване видання

Ukrainian neurological journal
Scientific and practical publication

Заснований у червні 2006 року
Виходить 4 рази на рік

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

Журнал зареєстровано в міжнародних
наукометричних системах Science Index, Google Scholar
та в спеціалізованому каталозі Ulrich's Periodicals Directory

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

Київ
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»
2017

www.ukrneuroj.com.ua

www.vitapol.com.ua

Український неврологічний журнал

Головний редактор

Л. І. Соколова

Редакційна рада

Ю. І. Головченко (Київ)

Т. С. Міщенко (Харків)

В. І. Цимбалюк (Київ)

Г. М. Драннік (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

Т. М. Черенько (Київ)

В. П. Лисенюк (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

Редакційна колегія

Н. Ю. Бачинська (Київ)

М. І. Лісяний (Київ)

О. В. Ткаченко (Київ)

В. І. Боброва (Київ)

С. П. Московко (Вінниця)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

І. А. Григорова (Харків)

О. А. Мяловицька (Київ)

V. Caso (Італія)

О. М. Дзюба (Київ)

Т. І. Негрич (Львів)

J. M. M. C. Ferro (Португалія)

І. М. Карабань (Київ)

С. С. Пшик (Львів)

V. Lisnic (Молдова)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

Г. Г. Скибо (Київ)

E. Trinka (Австрія)

В. В. Кузнецов (Київ)

Відповідальний секретар

В. С. Мельник

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 13471-2355ПР від 09.11.2007 р.

Засновники

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

Рекомендовано Вченою радою НМУ
імені О. О. Богомольця, Київ
Протокол № 6ВР від 30.11.2017 р.

Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

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

Дизайн та верстка

В. С. Мамчич

Відповідальний секретар

О. М. Берник

Літературний редактор

О. Г. Молдованова

Адреса редакції та видавця

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

Телефони редакції

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

E-mail: journals@vitapol.com.ua,
vitapol@i.com.ua

Друк

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»

03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 1480 від 26.08.2003 р.

Ум. друк. арк. 9,3

Замовлення № 0417N

Наклад – 2000 прим.

Формат 60 × 84/8

Папір крейдований, друк офсетний

Підписано до друку 18.12.2017 р.

Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

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

Знаком позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідальність несуть рекламодавці.

© Український неврологічний журнал, 2017 © ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2017

Передплатний індекс 96474

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

ОГЛЯДИ

5 Паранеопластические синдромы в неврологической практике

Е. Г. ДУБЕНКО, Л. И. КОВАЛЕНКО

*Paraneoplastic syndromes in neurological practice
E. G. DUBENKO, L. I. KOVALENKO*

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

11 Аналіз коморбідних захворювань у хворих на розсіяний склероз

Т. І. НЕГРИЧ, К. М. ГИЧКА

*Analysis of comorbid diseases in patients with multiple sclerosis
T. I. NEHRYCH, K. M. HYCHKA***19 Применение ингибиторов холинэстеразы у пациентов с болезнью Паркинсона с когнитивными нарушениями (клинико-нейрофизиологическое исследование)**С. А. КРИЖАНОВСКИЙ, О. В. ШАЛЕНКО,
Н. В. КАРАСЕВИЧ, И. Н. КАРАБАНЬ*Application of cholinesterase inhibitors
in Parkinson's patients with cognitive impairments
(clinical-nerophysiological study)
S. A. KRYZHANOVSKIY, O. V. SHALENKO,
N. V. KARASEVYCH, I. M. KARABAN***27 Ser-Pro-Cys-пептид як біологічний маркер розсіяного склерозу та його активності**

Н. О. НЕГРИЧ

*Ser-Pro-Cys peptide as a biological marker of multiple sclerosis and its activity
N. O. NEGRYCH***31 Возможности использования тиоктовой кислоты в терапии ишемического инсульта на тлі цукрового діабету**

Л. В. ПАНТЕЛЕЕНКО, Н. В. БОЙЧЕНКО, С. Р. ПЕЛЕШОК

*Potential use of thioctic acid in the therapy of ischemic stroke
in patients with pre-existing diabetes mellitus
L. V. PANTELEIENKO, N. V. BOYCHENKO, S. R. PELESHOK*

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

37 Порівняльний аналіз динаміки спастичності паретичної кінцівки щура на тлі травми спинного мозку, алотрансплантації тканини зрілої нюхової цибулини та фетального мозочка

В. І. ЦИМБАЛЮК, В. В. МЕДВЕДЕВ, Ю. Ю. СЕНЧИК, Н. Г. ДРАГУНЦОВА

*Comparative analysis of the rat's paretic limb spasticity
against the background of spinal cord injury, adult olfactory bulb
and fetal cerebellum tissue allotransplantation
V. I. TSYMBALIUK, V. V. MEDVEDIEV, Yu. Yu. SENCHYK, N. G. DRAGUNTSOVA*

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

42 European Board Examination in Neurology. Variants of questions with answers

Тести Європейської колегії неврологів. Варіанти питань та відповідей

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ

50 Препарат Окревус (окрелизумаб) для лечения рецидивирующей и первично-прогрессирующей форм рассеянного склероза представлен в Украине

*Ocrevus (ocrelizumab) approved in Ukraine
for primary progressive and relapsing forms of multiple sclerosis*

З'ЇЗДИ, КОНГРЕСИ, КОНФЕРЕНЦІЇ

56 Конференция «Когнитивные нарушения в неврологии», посвященная Международному дню болезни Альцгеймера (21—22 сентября 2017 года, Киев)

Підготували Н. Ю. БАЧИНСКАЯ, В. А. ХОЛИН

*Conference «Cognitive Disorders in Neurology»
dedicated to International Alzheimer disease day
(21—22 September, 2017, Kyiv)
Prepared by N. Yu. BACHYNSKA, V. A. KHOLIN*

64 Від наукового пошуку до практичного втілення (результати науково-практичної конференції)

Підготувала Т. А. ДОВБОНОС

*From scientific inquiry to practical implementation
(results of scientific and practical conference)
Prepared by T. A. DOVBONOS*

69 МАТЕРІАЛИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ» (КИЇВ, 12—13 ЖОВТНЯ 2017 РОКУ)

*Scientific and practical conference papers
«Current issues of diagnostics and treatment of nervous system»
(Kyiv, 12—13 October, 2017)*

70 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»



Е. Г. ДУБЕНКО, Л. И. КОВАЛЕНКО

Национальный университет имени В. Н. Каразина,
Харьков

Паранеопластические синдромы в неврологической практике

Развитие паранеопластических синдромов — это цена, которую платит организм больного за сдерживание развития злокачественной опухоли. Реакция иммунной системы на образование онконейрогенных антигенов, с одной стороны, приводит к поражению нервной системы, а с другой — замедляет рост опухоли. Этим объясняется то, что многие опухоли, сопровождающиеся паранеопластическими синдромами, имеют малый размер и не всегда вовремя диагностируются. В некоторых случаях опухоль выявляют только на аутопсии. Из паранеопластических синдромов, которые встречаются в неврологической практике, следует выделить дегенерацию мозжечка, лимбический энцефалит, невралгию зрительного нерва, некротический миелит, синдром поражения мотонейрона, полинейропатии, синдром Ламберта—Итона, миопатии, миотонии, синдром «ригидного человека», дерматомиозит. Изучение патогенетической сущности паранеопластического процесса, который не только формирует новые клинические синдромы в неврологии, но и задерживает развитие злокачественных опухолей, является актуальным.

Ключевые слова: паранеопластические неврологические синдромы, злокачественные опухоли, аутоиммунный процесс.

В структуре патологии нервной системы значительная доля приходится на паранеопластические синдромы — поражения органов или тканей, удаленных от места роста злокачественной опухоли или ее метастазов. Развитие паранеопластических синдромов — это цена, которую платит организм больного за сдерживание развития злокачественной опухоли. Ведущую роль в патогенезе данных синдромов отводят аутоиммунным нарушениям. При этом происходит образование онконейрогенных антигенов. Реакция иммунной системы на их образование, с одной стороны, приводит к поражению нервной системы, а с другой — замедляет рост опухоли. Это объясняет то, что многие опухоли, сопровождающиеся выраженными паранеопластическими синдромами, часто имеют малый размер и поэтому не всегда вовремя диагностируются. В некоторых случаях опухоль выявляют только при аутопсии [7, 10, 12, 15, 16, 17].

Неврологическая патология паранеопластического типа имеет некоторые особенности развития:

постепенное развитие с последующей стабилизацией, преобладание поражения одного отдела нервной системы без вовлечения другого [23, 25, 27].

Паранеопластическая дегенерация мозжечка [21, 31, 32, 35] — наиболее частое отдаленное осложнение онкологического заболевания. Она развивается при раке легкого (особенно мелко-клеточном), яичника и молочной железы, а также при лимфоме.

Опухоль обычно обнаруживают спустя несколько месяцев, а иногда и несколько лет после появления неврологических симптомов. Заболевание начинается с пошатывания при ходьбе, головокружения. Довольно быстро, в течение нескольких недель, развивается грубая стато-локомоторная атаксия, постепенно присоединяется нарушение координации в ногах, руках, туловище, развиваются дизартрия, нистагм. Больные утрачивают способность стоять, а иногда сидеть, писать, принимать пищу. Речь становится скандированной. Неврологическая симптоматика в большинстве случаев оказывается симметричной. Примерно у половины больных развиваются бульбарные нару-

© Е. Г. Дубенко, Л. И. Коваленко, 2017

шения. Магнитно-резонансная томография (МРТ) выявляет диффузную атрофию мозжечка, обычно через несколько месяцев от начала заболевания (рис. 1). В спинномозговой жидкости обнаруживаются повышенное содержание белка. Достигнув пика в течение нескольких недель или месяцев, симптомы стабилизируются. Удаление опухоли, иммуносупрессия, плазмаферез не оказывают значительного влияния на неврологический синдром. Лишь в редких случаях наблюдается спонтанная ремиссия или уменьшение симптомов.



Рис. 1. Магнитно-резонансная томография. Диффузная атрофия мозжечка

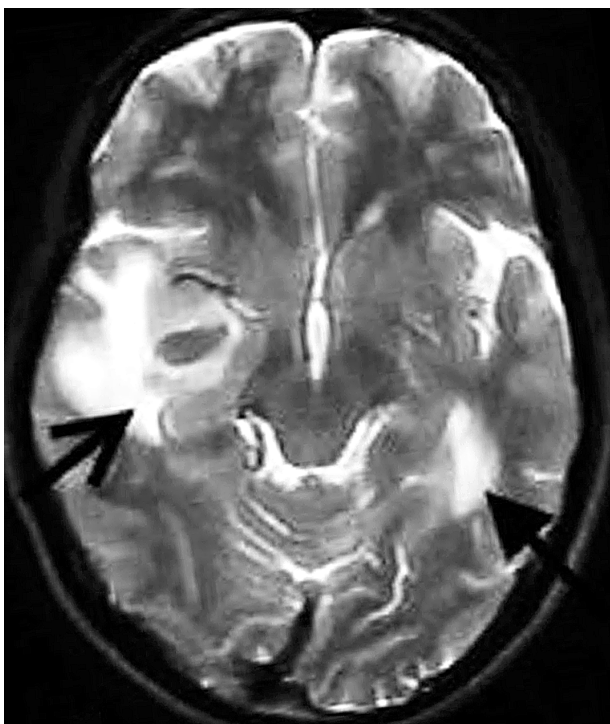


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография. Лимбический энцефалит

В литературе имеются описания стволового энцефалита [5].

Лимбический энцефалит (рис. 2). Может проявляться значительным нарушением эмоциональной сферы, инстинктов, нарастающей деменцией [24].

Начальные проявления могут иметь форму депрессивных синдромов, вегетативных пароксизмов, спутанности сознания, галлюцинаций, снижения критики. Лимбический энцефалит не всегда имеет паранеопластическую природу. Если первичную опухоль выявить не удастся, ее поиск следует повторить.

Опсоклонус-миоклонус [26, 29] — хаотические, но содружественные движения глазных яблок, миоклонические движения туловища и конечностей. Наиболее часто встречается при нейроblastоме у детей, но возможен и у взрослых (чаще у пациентов, у которых имеет место рак легкого).

Невропатия зрительного нерва. Может проявляться в форме признаков ретробульбарного демиелинизирующего процесса с разными формами нарушения зрения. Необходимо дифференцировать с рассеянным склерозом. Могут также наблюдаться дегенерация фоторецепторов, ретинопатия.

Поражение спинного мозга — некротическая миелопатия — проявляется в форме органического поражения разных спинальных структур [8]. Возможно развитие дыхательной недостаточности с летальным исходом. В цереброспинальной жидкости обнаруживают воспалительные изменения. МРТ позволяет диагностировать эту патологию (рис. 3).

Описаны синдромы, напоминающие классическую болезнь мотонейронов (боковой амиотрофический склероз).

Мы наблюдали больную, у которой была типичная клиника болезни мотонейрона с атрофическим парезом конечностей, высокими рефлексами, фасцикулярными подергиваниями, бульбарными нарушениями. В течение двух с половиной лет симптомы не нарастали. Смерть наступила дома от пневмонии. На вскрытии обнаружена небольшая карциноматозная опухоль легкого без метастазов.

Поражение периферических нервов: подострая или хроническая сенсомоторная полиневропатия, острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия, вегетативная невропатия [9, 11, 19, 34]. Является частой формой паранеопластических синдромов. Наблюдаются дистальные поражения чувствительных, вегетативных, реже — двигательных волокон периферических нервов. Заболевание протекает обычно хронически. Острые формы полирадикулоневропатии типа Гиена — Барре встречаются редко.

Патология нервно-мышечного синапса и мышц проявляется в форме синдрома Ламберта — Итона, миастении, дерматомиозита, полимиозита, миотонии, миопатического синдрома.

Синдром Ламберта — Итона [2, 6, 20, 22, 33] примерно в 40 % случаев развивается как ослож-

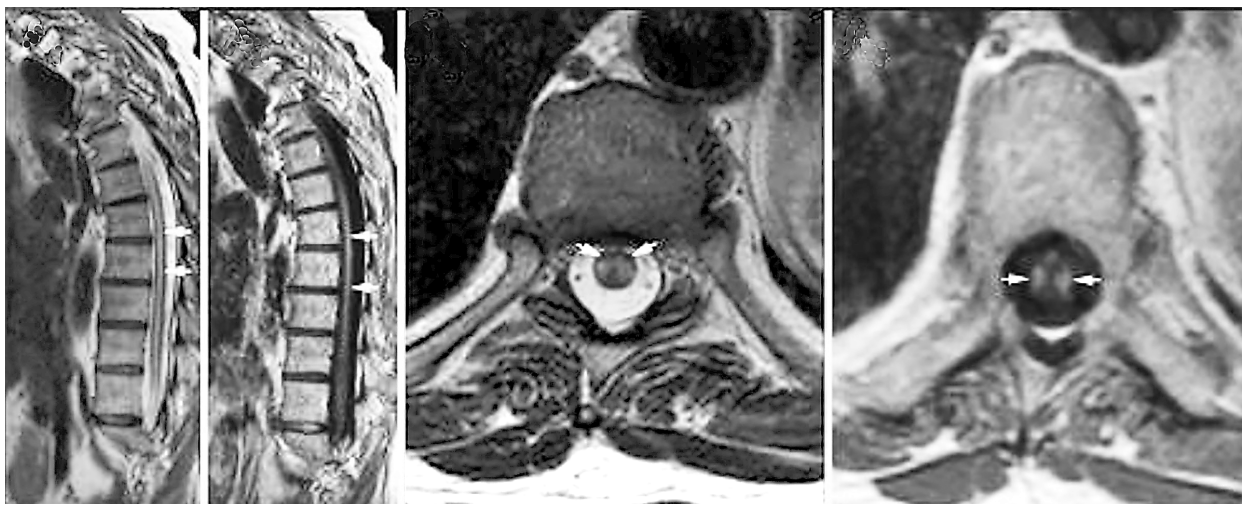


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография. Некротическая миелопатия

нение мелкоклеточного рака легких, реже — при других опухолях (предстательной железы, яичников, молочной железы). В 60% случаев злокачественные новообразования выявить не удастся. Если при истинной миастении, причиной которой является также аутоиммунный процесс, происходит блокирование постсинаптических ацетилхолиновых рецепторов, то при болезни Ламберта—Итона онкогенные антигены вызывают аутоиммунный процесс, блокирующий выделение ацетилхолина в синаптическую щель (рис. 4).

Данный синдром отличается от классических форм миастении появлением выраженной слабости в проксимальных отделах нижних конечностей, реже — верхних конечностей (рис. 5). Глазодвига-

тельные и бульбарные синдромы, которые часто доминируют в клинике классической миастении, при синдроме Ламберта—Итона выражены незначительно.

Также могут наблюдаться кратковременное уменьшение слабости после физической нагрузки, гипорефлексия и вегетативные нарушения (пониженное слюно-, слезо- и потоотделение, зрачковые нарушения, ортостатическая гипотензия, импотенция и др.). Возможны миалгии и парестезии в конечностях.

Синдром Ламберта—Итона может возникнуть без онкологических заболеваний. В его основе лежит выработка аутоантител против пресинаптических окончаний мотонейронов.

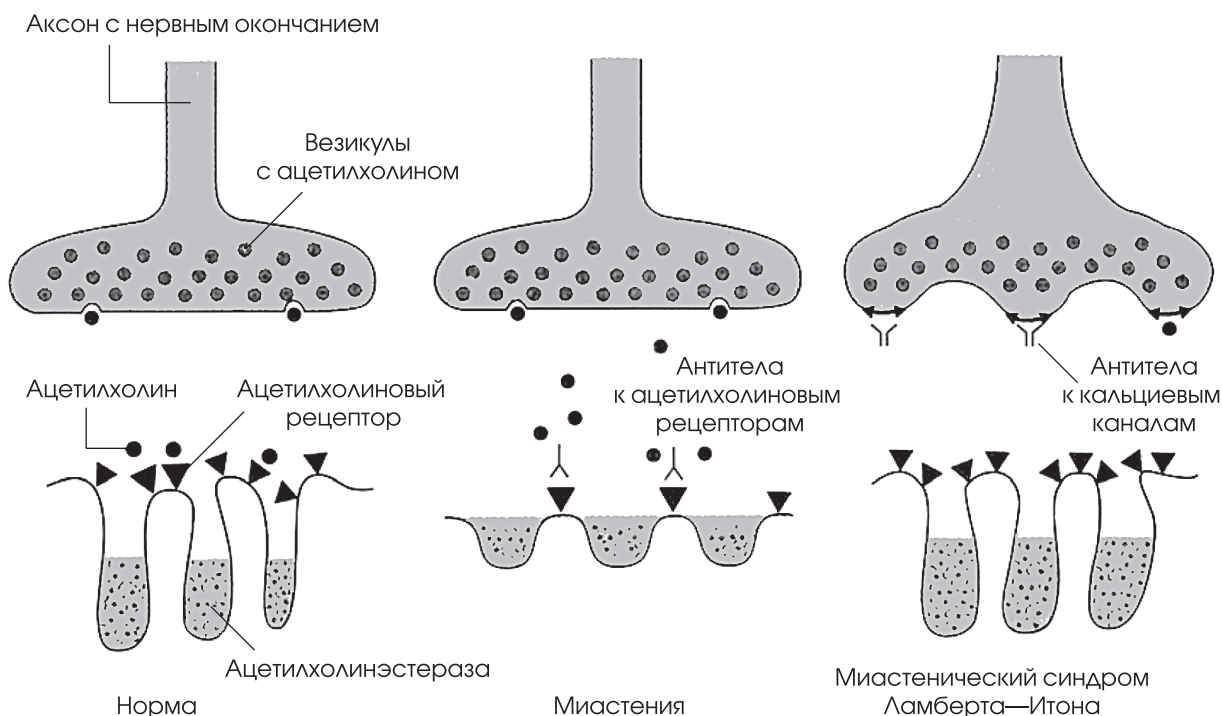


Рис. 4. Нервно-мышечный синапс в норме, при миастении и синдроме Ламберта—Итона



Рис. 5. Слабость в проксимальных отделах ног (синдром Ламберта—Итона)



Рис. 6. Синдром «ригидного человека»



Рис. 7. Клиническая картина дерматомиозита

В Харьковском институте медицинской радиологии под нашим наблюдением находились 53 больных с мелкоклеточным раком легких, у которых был диагностирован синдром Ламберта—Итона разной степени выраженности. У 29 больных отмечена значительная слабость в нижних конечностях, преимущественно в проксимальных отделах. У 17 лиц при наличии четкой онкологической патологии наблюдалась лишь легкая слабость в нижних конечностях (реже — в верхних), которая проявлялась при прицельном исследовании мышечной силы. У больных отмечено четкое снижение коленных и ахилловых рефлексов. У 4 пациентов слабость в ногах имела место до выявления онкологической патологии в легких. Типичные для данного синдрома изменения электромиограммы и иммунологические исследования подтвердили диагностику миастенического паранеопластического синдрома. Таким образом, у части больных были выявлены начальные субклинические проявления синдрома Ламберта—Итона [2—4]. Результаты исследования были доложены на конгрессе Европейской федерации неврологических обществ в Швеции (2012).

Паранеопластические синдромы могут проявляться также в форме классической миастении, особенно при опухолях вилочковой железы.

Паранеопластический синдром «ригидного человека» (stiffman syndrome) проявляется повышением тонуса и болезненными спазмами мышц туловища и проксимальных отделов конечностей (рис. 6).

Приблизительно в 10 % случаев дерматомиозит возникает вследствие злокачественного новообразования. У взрослых [13, 28] он чаще всего развивается при раке молочной железы, легкого, яичников и желудочно-кишечного тракта. Уровень онкологической настороженности должен быть максимальным при возникновении дерматомиозита у лиц старше 40 лет (рис. 7).

Важным для диагностики паранеопластических синдромов является исследование антител (таблица).

С. К. Евтушенко, занимаясь изучением паранеопластических нарушений нервной системы, уделил внимание не только выявлению диагностических антител заболевания, но и применению диагностических онкомаркеров [5]. Выявление онкомаркеров имеет важное значение для диагностики первичной онкопатологии, иногда не имеющей четкой клинической манифестации [1, 14].

Мы согласны с группой авторов, что описанные ранее заболевания, которые относили к вирусным болезням, могут быть связаны с паранеопластическими синдромами.

Паранеопластические поражения нервной системы — частый фон при применении лучевой терапии основного онкологического процесса. Это усугубляет осложнения со стороны нервной системы, которые возникают при лучевом воздействии и наслаиваются на паранеопластические невроло-

Т а б л и ц а

Антитела, выявляемые при паранеопластических синдромах

Антитела	Паранеопластический синдром	Опухоль
Anti-Hu (ANNA-I)	Паранеопластические энцефаломиелит, сенсорная нейропатия, мозжечковая дегенерация, вегетативная дисфункция	Мелкоклеточный рак легкого, нейробластома, рак предстательной железы
Anti-Yo (PCA-I)	Паранеопластическая мозжечковая дегенерация	Злокачественные опухоли яичников, молочных желез, легких
Anti-Ri	Атаксия в сочетании с опсоклонусом-миоклонусом или без него	Опухоли молочных желез, женских половых органов, легких и мочевого пузыря
Anti-Tr	Паранеопластическая мозжечковая дегенерация	Лимфогранулематоз
Anti-VGCC	Миастенический синдром Ламберта — Итона	Мелкоклеточный рак легкого
Anti-mGluRI	Паранеопластическая мозжечковая дегенерация	Лимфогранулематоз
Anti-Ma2 (ta)	Лимбический стволовой энцефалит	Рак яичек
Антиретиальные антитела (антитела к реоверину)	Паранеопластическая ретинопатия (ретинопатия, ассоциированная с меланомой)	Мелкоклеточный рак легкого, меланома, опухоль женских половых органов
Антитела к амфифизину	Синдром ригидного человека, паранеопластический энцефаломиелит	Опухоли молочных желез, мелкоклеточный рак легкого
Anti-CRMP5 (anti-CV2)	Паранеопластические миелит, мозжечковая дегенерация, хорей, сенсорная невропатия	Мелкоклеточный рак легкого, тимомы
Anti-PCA-2	Паранеопластические миелит, мозжечковая дегенерация, миастенический синдром Ламберта — Итона	Мелкоклеточный рак легкого
Anti-Mai	Стволовой энцефалит, мозжечковая дегенерация	Злокачественные новообразования легких и других органов
Anti-mGluRI	Паранеопластическая мозжечковая дегенерация	Лимфогранулематоз
Anti-VGKC	Парамииотония	Тимомы, мелкоклеточный рак легкого
Anti-MAG	Полиневропатия	Макроглобулинемия Вальденстрема

гические синдромы [3, 4, 18, 30]. У большинства больных даже при успешном лечении злокачественного новообразования могут сохраняться стойкие паранеопластические неврологические нарушения, требующие специального лечения. Необходимо, чтобы препараты, направленные на лечение неврологической патологии у данных больных, способствовали также лечению основной онкологической патологии. Обменный плазмаферез, им-

муномодулирующие средства, нейропротекторы, хирургическое и химиотерапевтическое лечение и особенно антиоксиданты (Мексиприм и др.) могут дать положительный эффект.

Изучение патогенетической сущности паранеопластического процесса, который не только формирует новые клинические синдромы в неврологии, но и задерживает развитие злокачественных опухолей, является актуальным в онкологии.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста — Е. Д.; сбор и обработка материала, статистическая обработка данных — Л. К.

Литература

- Белоусов П. В., Шебзухов Ю. В., Недоспасов С. А. и др. Онко-невральные антитела как инструмент в диагностике злокачественных опухолей и паранеопластических неврологических синдромов // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. — 2007. — № 2. — С. 6—13.
- Дубенко Е. Г., Кулініч Г. В. Синдром Ламберта—Итона у структурі паранеопластичної патології // Укр. радіол. журн. — 2010. — Т. 18, вип. 2. — С. 168—170.
- Дубенко Е. Г., Кулініч Г. В. Основні симптоми патології нервової системи, які виникають під дією променевої та хемотерапії в онкологічних хворих // Укр. радіол. журн. — 2008. — Т. 16, вип. 2. — С. 212—216.
- Дубенко Е. Г., Кулініч Г. В. Паранеопластичні синдроми ураження нервової системи і неврологічні ускладнення променевої // Укр. радіол. журн. — 2009. — Т. 17, вип. 3. — С. 277—281.
- Евтушенко С. К. Паранеопластические неврологические синдромы (клиника, диагностика и возможности лечения) // Междунар. неврол. журн. — 2011. — № 8(46). — С. 9—21.
- Лобойко О. И. Клинический пример паранеопластического синдрома Ламберта — Итона // Междунар. неврол. журн. — 2010. — № 3(33). — С. 27—31.
- Неврология: справочник практического врача / О. С. Левин, Д. Р. Штудман. — 10-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2016. — 1024 с.
- Фурсова Л. А., Лихачева Е. М. Паранеопластические спинальные синдромы (научный обзор и личное наблюдение) // Междунар. неврол. журн. — 2017. — № 4(90). — С. 69—76.

9. Шнайдер Н.А., Кантимирова Е.А. Паранеопластическая полинейропатия: дефиниция, этиопатогенез, диагностика // Сиб. мед. обозрение. — 2010. — № 1. — С. 12—16.
10. Шнайдер Н.А., Дыхно Ю.А. Паранеопластический неврологический синдром. — Новосибирск: Наука, 2016. — 170 с.
11. Antoine J. C., Honnorat J., Camdessanche J. P. et al. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy // *Ann. Neurol.* — 2001. — Vol. 49. — P. 214—221.
12. Darnell R. B., Posner J. B. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 1543—1554.
13. Findlay A. R., Goyal N. A., Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis // *Muscle and Nerve.* — 2015. — Vol. 51 (5). — P. 638—656.
14. Fong Ch. — Ch. Recent advance in immunological tests in paraneoplastic neurological syndrome // *Acta Neurol Taiwan.* — 2005. — Vol. 14 (1). — P. 29—35.
15. Gandhi L., Johnson B. E. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer // *J. Natl. Compr. Cane Netw.* — 2006. — N 4 (6). — P. 631—638.
16. Graus F., Arino H., Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas // *Blood.* — 2014. — Vol. 123(21). — P. 3230—3238.
17. Graus F., Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes // *Curr Opin Neurol.* — 2012. — Vol. 25 (6). — P. 795—801.
18. Grisold W., Cavaletti G., Windebank A. J. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention // *Neuro-Oncol.* — 2012. — Vol. 14 (4). — P. 54.
19. Grisold W., Drlicek M. Paraneoplastic neuropathy // *Curr Opin Neurol.* — 1999. — Vol. 12 (5). — P. 617—625.
20. Grisold W., Grisold A., Loscher W. N. Neuromuscular complications in cancer // *J. Neurol. Sci.* — 2015. — Vol. 367. — P. 184—202.
21. Gungor S., Kilic B., Arslan M. et al. Hodgkin's lymphoma associated with paraneoplastic cerebellar degeneration in children: a case report and review of the literature // *Childs Nervous System.* — 2017. — Vol. 33 (3). — P. 509—512.
22. Hulsbrink R., Hashemolhosseini S. Lambert-Eaton myasthenic syndrome — diagnosis, pathogenesis and therapy // *Clin. Neurophysiol.* — 2014. — Vol. 125 (12). — P. 2328—2336.
23. Höftberger R., Rosenfeld M. R., Dalmau J. Update on neurological paraneoplastic syndromes // *Curr. Opin. Oncol.* — 2015. — Vol. 27 (6). — P. 489—495.
24. Juneja M., Kaur S., Mishra D., Jain S. Ophelia Syndrome: Hodgkin lymphoma with limbic encephalitis // *Indian Pediatr.* — 2015. — Vol. 52 (4). — P. 335—336.
25. Kanikannan M. A., Sirisha Y., Uppin M. S. et al. Incidence and spectrum of paraneoplastic neurological syndromes: single center study // *J. Neurooncol.* — 2015. — Vol. 125 (1). — P. 197—206.
26. Kay C. L., Davies-Jones G. A., Singal R., Winfield D. A. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus in Hodgkin's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1993. — Vol. 56 (7). — P. 831—832.
27. Koyama Y., Miyashita K., Anzai M. et al. Paraneoplastic neurologic syndrome and small-cell lung cancer in a patient positive for anti-Hu antigen // *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* — 2003. — Vol. (1). — P. 35—38.
28. Marie I., Guillemin L., Menard J. F. et al. Hematological malignancy associated with polymyositis and dermatomyositis // *Autoimmun. Rev.* — 2012. — Vol. 11 (9). — P. 615—620.
29. Sahu J. K., Prasad K. The opsoclonus-myoclonus syndrome // *Pract Neurol.* — 2011. — Vol. 11 (3). — P. 160—166.
30. Seretny M., Currie G. L., Sena E. S. et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis // *Pain.* — 2014. — Vol. 155. — P. 2461—2470.
31. Shams'ili S., Grefkens J., de Leeuw B. et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients // *Brain.* — 2003. — Vol. 126 (Pt 6). — P. 1409—1418.
32. Sillevs Smitt P., Kinoshita A., De Leeuw B. et al. Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342 (1). — P. 21—27.
33. Titulaer M. J., Lang B., Verschuuren J. J. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: From clinical characteristics to therapeutic strategies // *Lancet.* — Neurol. — 2011. — Vol. 10 (12). — P. 1098—1107.
34. Tomita M., Koike H., Kawagashira Y. et al. Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma // *Brain.* — 2013. — Vol. 136 (Pt 8). — P. 2563—2578.
35. Verschueren A., Gallard J., Boucraut J. et al. Paraneoplastic subacute lower motor neuron syndrome associated with solid cancer // *J. Neurol. Sci.* — 2015. — Vol. 358 (1—2). — P. 413—416.

Є. Г. ДУБЕНКО, Л. І. КОВАЛЕНКО

Національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків

Паранеопластичні синдроми в неврологічній практиці

Розвиток паранеопластичних синдромів — це ціна, яку платить організм хворого за стримування розвитку злоякісної пухлини. Реакція імунної системи на утворення онкогенних антигенів, з одного боку, призводить до ураження нервової системи, а з другого — уповільнює ріст пухлини. Цим пояснюється те, що багато пухлин, які супроводжуються паранеопластичними синдромами, мають малий розмір і не завжди вчасно діагностуються. У деяких випадках пухлину виявляють лише на автопсії. Із паранеопластичних синдромів, які трапляються в неврологічній практиці, слід виділити дегенерацію мозочка, лімбічний енцефаліт, невропатію зорового нерва, некротичний мієліт, синдром ураження мотонейрона, полінейропатії, синдром Ламберта—Ітона, міопатії, міотонії, синдром «ригідної людини», дерматоміозит. Вивчення патогенетичної сутності паранеопластичного процесу, який не лише формує нові клінічні синдроми в неврології, а і затримує розвиток злоякісних пухлин, є актуальним.

Ключові слова: паранеопластичні неврологічні синдроми, злоякісні пухлини, аутоімунний процес.

E. G. DUBENKO, L. I. KOVALENKO

V. N. Karazin National University, Kharkiv

Paraneoplastic syndromes in neurological practice

Development of paraneoplastic syndromes is a high price which our organism pays for the malignant tumor growth restraint. On the one hand, the reaction of the immune system to onconeurogenic antigens occurrence leads to the nervous system damage, but on the other hand it slows the tumor growth. It is due to the fact that many tumors, accompanied by paraneoplastic syndromes, are of small size and are not always diagnosed in time. In some cases, the tumor is detected only on autopsy. Among the paraneoplastic syndromes, which occur in neurological practice, we should highlight cerebellar degeneration, limbic encephalitis, optic nerve neuropathy, necrotic myelitis, motor neuron failure syndrome, various forms of polyneuropathy, Lambert—Eaton syndrome, myopathy, myotonia, «rigid man» syndrome, dermatomyositis. The problem of further studying of the paraneoplastic process pathogenetic nature has an important perspective as it not only forms new clinical syndromes in neurology, but also restrains the development of malignant tumors.

Key words: paraneoplastic neurological syndromes, malignant tumors, autoimmune process.



Т. І. НЕГРИЧ, К. М. ГИЧКА

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Аналіз коморбідних захворювань у хворих на розсіяний склероз

Мета — вивчити особливості клінічного перебігу коморбідних захворювань у пацієнтів із розсіяним склерозом (РС).

Матеріали і методи. Проаналізовано анамнестичні дані 77 пацієнтів віком від 19 до 58 років. Критерієм залучення в дослідження був верифікований діагноз РС згідно з критеріями McDonald (2010) у поєднанні принаймні з одним коморбідним захворюванням. Проведено порівняння показників між групами (за критерієм Стьюдента) та кореляційний аналіз (з розрахунком лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона).

Результати. Основне і коморбідне захворювання діагностували в чоловіків у молодшому віці порівняно з жінками. Виявлено 16 класів коморбідних захворювань та 61 вид нозологій згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду: 26 у чоловіків та 48 у жінок. Найчастіше діагностували захворювання органів травлення (18,80%), кістково-м'язової системи та сполучної тканини (17,29%) і дихання (15,04%). Поширеність онкологічних захворювань у хворих на РС становила 44,16 випадку на 100 пацієнтів, або 25,56% від усіх коморбідних захворювань.

Висновки. За наявності коморбідних захворювань при РС в одного пацієнта в середньому діагностували 1,73 випадку супутніх захворювань. Перші три місця за поширеністю посідали остеохондроз (15,58 випадку на 100 пацієнтів), гастродуоденіт (11,69 випадку) та кісти гайморової пазухи (9,09 випадку).

Ключові слова: розсіяний склероз, коморбідність, супутні захворювання.

Розсіяний склероз (РС) — автоімунне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), яке характеризується ушкодженням мієлінової оболонки та дегенерацією аксонів [13]. РС — одна з основних причин інвалідизації молодих осіб у світі, тому його відносять до соціальних захворювань [3]. РС призводить до значних матеріальних витрат [1].

Вивчення коморбідності при РС є актуальним, оскільки наявність супутніх захворювань впливає на своєчасність діагностування РС, вибір лікування, погіршує якість життя пацієнтів, їх функціональний статус, збільшує смертність [15, 16, 18]. Дані щодо поширеності асоційованих захворювань у пацієнтів із РС відрізняються через відмінності у характеристиках досліджуваних популяцій, методологіях проведення досліджень, підходах до класифікації нозологій [9, 11]. Згідно з даними різних

авторів, супутні захворювання трапляються приблизно у половині випадків [14].

Детальніше вивчення коморбідної патології при РС — важливий напрям сучасної неврології, оскільки це може бути вагомим внеском у розуміння патогенезу цього складного гетерогенного захворювання, що сприятиме поліпшенню надання допомоги пацієнтам, зокрема щодо запобігання загостренням і прогресуванню РС.

Існує багато теорій щодо причин виникнення РС і погіршення його перебігу [2, 4, 10]. Багаторічні дослідження РС показали, що важливими тригерами запуску РС і провокації загострень є такі чинники, як спадкова схильність до слабкості мієлінових оболонок [4, 7, 10], вірусні інфекції [4], психоемоційний стрес [4], фізична травма [4, 5, 10], ендокринні порушення, вплив токсичних речовин [4], дальні міграції [4, 6], коморбідні захворювання [8, 12], больовий [17]. Поширена думка, що причини

© Т. І. Негрич, К. М. Гичка, 2017

розвитку РС і погіршення його перебігу мають багатифакторний характер [4, 10].

Мета роботи — вивчити особливості клінічного перебігу коморбідних захворювань у пацієнтів із розсіяним склерозом.

Матеріали і методи

Роботу виконано на кафедрі неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та у Львівському обласному науковому центрі з вивчення проблем розсіяного склерозу та інших демієлінізуювальних захворювань, розташованому на базі Львівської обласної клінічної лікарні.

При організації дослідження керувалися положеннями Гельсінкської декларації. Комісією з питань біомедичної етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 5 від 23 лютого 2017 р.) установлено, що дослідження відповідає етичним та морально-правовим вимогам згідно з наказом МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Від усіх учасників дослідження отримано письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Проаналізовано анамнестичні дані 77 пацієнтів. Критерієм залучення в дослідження був верифікований діагноз РС у поєднанні з принаймні одним коморбідним захворюванням. Серед пацієнтів більшість становили жінки (62,34%), що відповідає загальним гендерним особливостям поширення РС у популяції.

За віком пацієнтів було розподілено на чотири групи (рис. 1):

- 18—32 роки — 40,26% (n = 31);
- 33—47 років — 33,77% (n = 26);
- 48—55 років — 23,38% (n = 18);
- понад 56 років — 2,60% (n = 2), усі жінки.

Серед пацієнтів 5 (6,49%) були курцями, з них 1 жінка та 4 чоловіки.

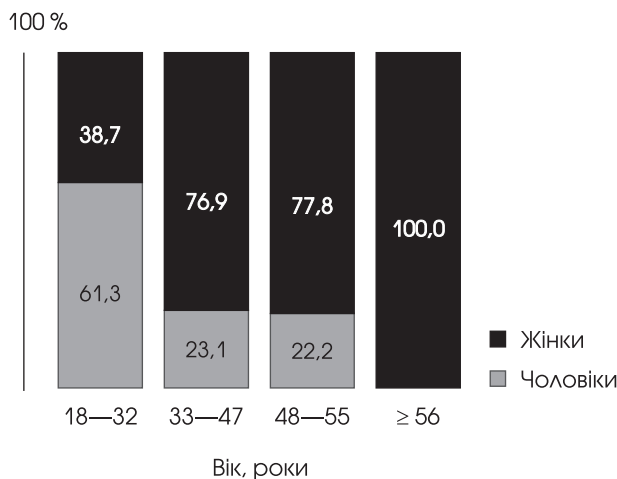


Рис. 1. Вікова структура хворих на розсіяний склероз, які мали коморбідні захворювання

За тривалістю перебігу РС пацієнтів було розділено на такі групи:

- 1—5 років — 27,27% (n = 21), з них 13 (61,90%) чоловіків і 8 (38,10%) жінок;
- 6—10 років — 32,47% (n = 25), з них 19 (76,00%) жінок і 6 (24,00%) чоловіків;
- понад 11 років — 40,26% (n = 31), з них 21 (67,74%) жінка та 10 (32,26%) чоловік.

Для статистичної обробки первинних даних застосовано програми Microsoft Excel та Statistica. Оскільки у досліджуваних групах був гаусівський розподіл, отримані результати наведено у вигляді середніх арифметичних значень та їх похибок ($M \pm m$). Проведено порівняння показників між групами (за критерієм Стюдента) та кореляційний аналіз (з розрахунком лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона). Статистично значущою вважали відмінність при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Середній вік дебюту РС становив ($28,26 \pm 1,17$) року (від 12 до 51 року), коморбідних захворювань — ($31,26 \pm 1,06$) року (від 5 до 54 років). Основне і коморбідне захворювання діагностували в чоловіків у молодшому віці, ніж у жінок. Так, у чоловіків середній вік дебюту РС становив ($24,21 \pm 1,78$) року, а у жінок — ($30,71 \pm 1,45$) року ($p < 0,05$), коморбідного захворювання — відповідно ($25,66 \pm 1,45$) і ($33,96 \pm 1,31$) року ($p < 0,01$). Середня тривалість РС у хворих дорівнювала ($9,60 \pm 0,61$) року, коморбідного захворювання — ($7,58 \pm 0,62$) року.

Оцінка за шкалою EDSS становила від 1,50 до 5,50 бала (в середньому — ($3,19 \pm 0,15$) бала). У пацієнтів було діагностовано 133 коморбідних нозологій, тобто в середньому в одного хворого — ($1,73 \pm 0,14$) супутнього захворювання.

За середньою тривалістю РС та коморбідної патології, середнім балом за шкалою EDSS та середньою кількістю випадків коморбідних захворювань в одного хворого статистично значущих гендерних відмінностей не встановлено.

Виявлено наявність 16 класів коморбідних захворювань згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) (табл. 1).

Установлено найбільший рівень захворюваності на хвороби органів травлення (K00-K93). Цей показник статистично значущо ($p < 0,05$) був вищим порівняно з поширеністю інших класів хвороб, за винятком хвороб кістково-м'язової системи та захворювань органів дихання.

Друге місце за поширеністю посідали хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини. Поширеність хвороб цього класу не відрізнялася від поширеності патології органів дихання та хвороб ендокринної системи, але вона була статистично значущо ($p < 0,05$) більшою порівняно із цим показником для інших аналізованих класів хвороб.

Захворювання органів дихання посідали третє місце. Їх поширеність була статистично значущо

Т а б л и ц я 1

Поширеність коморбідних захворювань у хворих на розсіяний склероз (кількість випадків на 100 осіб)

Клас за МКХ-10	Поширеність	Порівняно з групою K00-K93		Порівняно з групою M00-M99		Порівняно з групою J00-J99	
		t	p	t	p	t	p
1 Захворювання органів травлення (K00-K93)	32,47 ± 5,34	—	—	0,35	>0,05	0,89	>0,05
2 Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини (M00-M99)	29,87 ± 5,22	0,35	>0,05	—	—	0,54	>0,05
3 Захворювання органів дихання (J00-J99)	25,97 ± 5,00	0,89	>0,05	0,54	>0,05	—	—
4 Захворювання ендокринної системи, розлади харчування і порушення обміну речовин (E00-E90)	18,18 ± 4,40	2,07	<0,05	1,71	>0,05	1,17	>0,05
5 Захворювання системи кровообігу (I00—I99)	14,29 ± 3,99	2,50	<0,05	2,15	<0,05	1,60	>0,05
6 Захворювання сечостатевої системи (N00-N99)	14,29 ± 3,99	2,50	<0,05	2,15	<0,05	1,60	>0,05
7 Новоутворення (C00-D48)	11,69 ± 3,66	3,21	<0,01	2,85	<0,01	2,30	<0,05
8 Хвороби нервової системи (G00-G99)	9,09 ± 3,28	3,73	<0,01	3,37	<0,01	2,82	<0,01
9 Хвороби вуха і соскоподібного відростка (H60-H95)	5,19 ± 2,53	4,62	<0,01	4,25	<0,01	3,71	<0,01
10 Вроджені аномалії (вади розвитку, деформації та хромосомні порушення (Q00-Q99)	2,60 ± 1,81	5,30	<0,01	4,94	<0,01	4,39	<0,01
11 Травми, отруєння та деякі інші наслідки впливу зовнішніх причин (S00-T98)	2,60 ± 1,81	5,30	<0,01	4,94	<0,01	4,39	<0,01
12 Деякі інфекційні та паразитарні хвороби (A00-B99)	1,30 ± 1,29	5,67	<0,01	5,31	<0,01	4,78	<0,01
13 Хвороби крові та кровотворних органів і окремі порушення із залученням імунного механізму (D50-D89)	1,30 ± 1,29	5,67	<0,01	5,31	<0,01	4,78	<0,01
14 Психічні розлади і розлади поведінки (F00-F99)	1,30 ± 1,29	5,67	<0,01	5,31	<0,01	4,78	<0,01
15 Хвороби ока та його придаткового апарату (H00-H59)	1,30 ± 1,29	5,67	<0,01	5,31	<0,01	4,78	<0,01
16 Хвороби шкіри і підшкірної клітковини (L00-L99)	1,30 ± 1,29	5,67	<0,01	5,31	<0,01	4,78	<0,01

($p < 0,05$) більшою порівняно з більшістю аналізованих класів хвороб, за винятком зазначених вище, а також хвороб системи кровообігу та сечостатевої системи.

Найнижчі ($p < 0,05$) рівні захворюваності виявлено для п'яти класів хвороб: інфекційні й паразитарні хвороби, хвороби крові та кровотворних органів і окремі порушення із залученням імунного механізму, психічні розлади і розлади поведінки, хвороби ока та його придаткового апарату, хвороби шкіри і підшкірної клітковини.

Поширення хвороб кістково-м'язової системи та сполучної тканини було статистично значущо ($p < 0,01$) більшим у жінок, тоді як новоутворення виявлено лише у жінок (рис. 2).

Проведено аналіз структури класів коморбідних захворювань відповідно до МКХ-10 (рис. 3). Установлено, що найчастіше у хворих на РС реєстрували захворювання органів травлення (25 випадків).

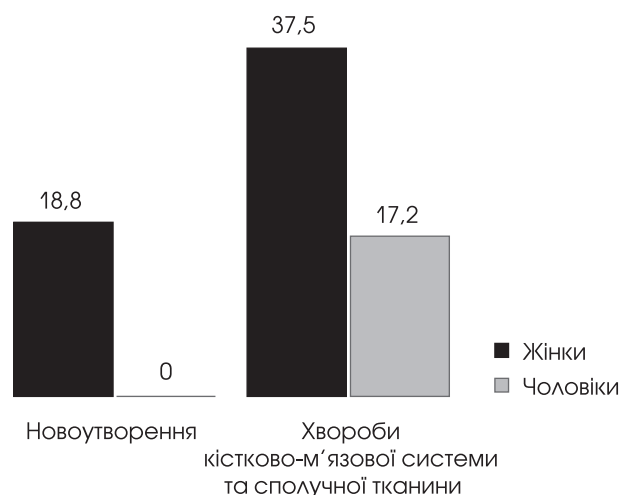


Рис. 2. Поширеність класів коморбідних захворювань у хворих на розсіяний склероз чоловіків та жінок (кількість випадків на 100 осіб відповідної статі)

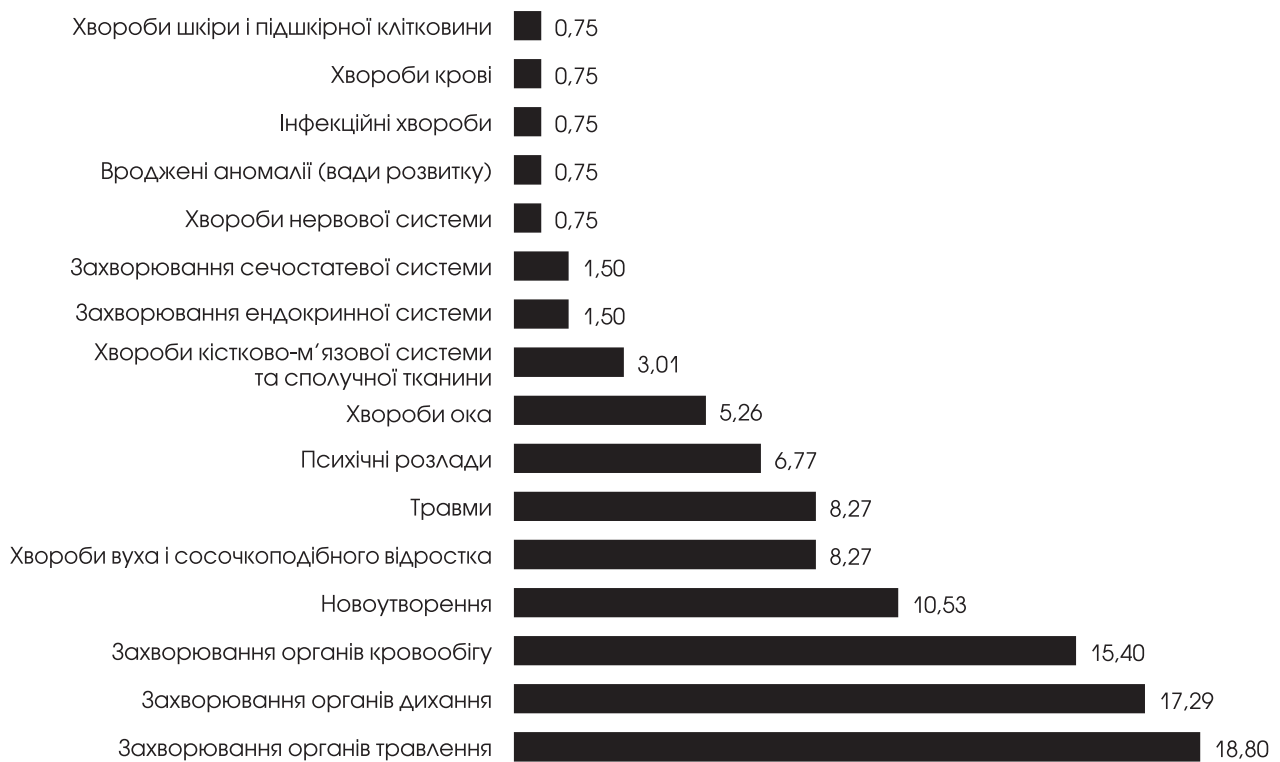


Рис. 3. Структура коморбідної патології за класами у пацієнтів з розсіяним склерозом

Цей показник статистично значущо ($p < 0,05$) перевищував показники інших класів хвороб, окрім хвороб кістково-м'язової системи та сполучної тканини, органів дихання та ендокринної системи.

Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини виявлено у 23 випадках, що було статистично значущо ($p < 0,05$) більшим порівняно з показниками інших класів хвороб, окрім хвороб органів травлення, дихання та ендокринної системи.

Захворювання органів дихання діагностували у 20 випадках. Цей показник був статистично зна-

чущо ($p < 0,05$) вищим порівняно з показниками інших класів хвороб, окрім вище зазначених патологій, а також хвороб ендокринної системи, системи кровообігу та сечостатевої системи.

Рідко виявляли інфекційні хвороби, психічні розлади, хвороби крові, ока та його придаткового апарату, шкіри і підшкірної клітковини — по 1 випадку.

Проаналізовано поширення класів захворювань у чоловіків та жінок. У чоловіків (рис. 4) найчастіше спостерігали захворювання органів травлення. Цей показник статистично значущо ($p < 0,05$) був вищим



Рис. 4. Структура коморбідної патології за класами у чоловіків з розсіяним склерозом



Рис. 5. Структура коморбідної патології за класами у жінок з розсіяним склерозом

порівняно з показниками інших класів хвороб, за винятком захворювань органів дихання, сечостатевої системи, кістково-м'язової системи та сполучної тканини, ендокринної та нервової системи.

Поширення захворювань органів дихання у чоловіків було статистично значущо ($p < 0,05$) більшим порівняно з поширенням інфекційних хвороб, хвороб вуха та сосочкоподібного відростка і хвороб ока.

Найрідше відзначали інфекційні захворювання, хвороби ока та його придаткового апарату, вуха і сосочкоподібного відростка.

У чоловіків не було виявлено новоутворень, хвороб крові, психічних розладів, хвороб шкіри і підшкірної клітковини та вроджених аномалій (вад розвитку).

У жінок частіше виявляли хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини. Частка захворювань цього класу була статистично значущо ($p < 0,05$) більшою порівняно з показниками захворювань інших класів, окрім хвороб органів травлення, органів дихання, ендокринної системи, системи кровообігу та новоутворень (рис. 5).

Частка захворювань органів травлення була статистично значущо ($p < 0,05$) більшою порівняно з показниками захворювань інших класів, окрім хвороб кістково-м'язової системи та сполучної тканини, органів дихання, ендокринної системи, системи кровообігу та новоутворень.

Поширення захворювань органів дихання було статистично значущо ($p < 0,05$) більшим порівняно з показниками захворювань вуха і сосочкоподібного відростка, нервової системи, вроджених аномалій, психічних розладів, хвороб крові та шкіри.

Найрідше у жінок виявляли хвороби крові, психічні розлади та хвороби шкіри і підшкірної клітк-

вини. Жодного випадку інфекційних хвороб, хвороб ока та його придаткового апарату, травм у жінок не виявлено.

У пацієнтів з РС було діагностовано 61 вид нозологій: 26 у чоловіків та 48 у жінок. Проведено аналіз нозологій, які поєднувалися з РС. У табл. 2 наведено дані щодо 24 найчастіших нозологій, решту діагностували значно рідше.

Остеохондроз діагностували статистично значущо ($p < 0,05$) найчастіше, ніж решту коморбідних нозологій. Друге місце за поширеністю посідав гастродуоденіт. Кісти гайморової пазухи та лейоміому матки виявляли з однаковою частотою ($p < 0,05$). Статистично значущих гендерних відмінностей щодо рівня захворюваності не виявлено.

До онкологічних захворювань відносили нозології з класу новоутворень (C00-D48) та окремі захворювання, які належали до інших класів, проте мали в основі доброякісний або злоякісний ріст. Діагностовано 34 (25,56% від усіх коморбідних захворювань ($n = 133$)) онкологічних захворювань з поширеністю у середньому 44,16 випадку на 100 пацієнтів. У жінок виявлено 25 випадків ($p < 0,01$), у чоловіків — 9.

З онкологічних захворювань у чоловіків найчастіше діагностували кісту гайморової пазухи, а вузловий зоб, кісту верхньої щелепи, сфеноїдального синуса та аденогіпофізу — з однаковою частотою, але статистично значущої різниці щодо поширеності цих нозологічних одиниць не виявлено.

У жінок частіше виявляли лейоміому матки, ніж інші нозологічні одиниці (кіста нирки, ліпома нирки, доброякісна дисплазія молочної залози, фіброаденоматоз молочних залоз, вузол щитоподібної

Т а б л и ц я 2
Поширеність коморбідних захворювань у хворих на розсіяний склероз (кількість випадків на 100 осіб)

Нозологія	Код за МКХ-10	Поширеність	Порівняно з групою K00-K93		Порівняно з групою J00-J99	
			t	p	t	p
1 Остеохондроз	M42	15,58 ± 4,13	—	—	0,70	> 0,05
2 Гастродуоденіт	K29.9	11,69 ± 3,66	0,70	> 0,05	—	—
3 Кіста гайморової пазухи	J34.1	9,09 ± 3,28	1,23	> 0,05	0,53	> 0,05
4 Лейоміома матки	D25	9,09 ± 3,28	1,23	> 0,05	0,53	> 0,05
5 Гастрит	K29	7,79 ± 3,05	1,52	> 0,05	0,82	> 0,05
6 Гіпертонічна хвороба	I10	7,79 ± 3,05	1,52	> 0,05	0,82	> 0,05
7 Протрузії міжхребцевих дисків	M51	7,79 ± 3,05	1,52	> 0,05	0,82	> 0,05
8 Хронічний гайморит	J32	6,49 ± 2,81	1,82	> 0,05	1,13	> 0,05
9 Вузловий зуб	E01.1	6,49 ± 2,81	1,82	> 0,05	1,13	> 0,05
10 Міжхребцеві грижі	M51	3,90 ± 2,21	2,49	< 0,05	1,82	> 0,05
11 Холецистит	K81	3,90 ± 2,21	2,49	< 0,05	1,82	> 0,05
12 Сечокам'яна хвороба	N20	3,90 ± 2,21	2,49	< 0,05	1,82	> 0,05
13 Автоімунний тиреоїдит	E06.3	2,60 ± 1,81	2,88	< 0,01	2,23	< 0,05
14 Синдром полікістозу яєчників	E28.2	2,60 ± 1,81	2,88	< 0,01	2,23	< 0,05
15 Епілепсія	G40	2,60 ± 1,81	2,88	< 0,01	2,23	< 0,05
16 Внутрішньочерепна гіпертензія	G93.2	2,60 ± 1,81	2,88	< 0,01	2,23	< 0,05
17 Тубоотит	H66	2,60 ± 1,81	2,88	< 0,01	2,23	< 0,05
18 Варикозне розширення вен нижніх кінцівок	I83	2,60 ± 1,81	2,88	< 0,01	2,23	< 0,05
19 Хронічний фарингіт	J31	2,60 ± 1,81	2,88	< 0,01	2,23	< 0,05
20 Хронічний тонзиліт	J35.0	2,60 ± 1,81	2,88	< 0,01	2,23	< 0,05
21 Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба	K21	2,60 ± 1,81	2,88	< 0,01	2,23	< 0,05
22 Жовчнокам'яна хвороба	K80	2,60 ± 1,81	2,88	< 0,01	2,23	< 0,05
23 Хронічний простатит	N41.1	2,60 ± 1,81	2,88	< 0,01	2,23	< 0,05
24 Кіста яєчника	N83.2	2,60 ± 1,81	2,88	< 0,01	2,23	< 0,05

залози, гліобластома правої тім'яно-скроневої ділянки, кіста епіфізу та кишені Ратке). Дещо рідше діагностували наявність вузлового зобу. Кіста яєчника, синдром полікістозу яєчників та кіста гайморової пазухи траплялися з однаковою частотою. Ще вісім патологій мали поширеність 2,08 випадку на 100 жінок: кіста нирки, ліпома нирки, доброякісна дисплазія молочної залози (фіброзно-кістозна мастопатія), фіброаденоматоз молочних залоз, вузол щитоподібної залози, гліобластома правої тім'яно-скроневої ділянки, кіста епіфізу та кишені Ратке. Інших статистично значущих відмінностей у рівнях захворюваності не виявлено.

Висновки

За наявності коморбідних захворювань при розсіяному склерозі в одного пацієнта в серед-

ньому діагностували (1,73 ± 0,14) випадку супутніх захворювань.

Виявлено 16 класів коморбідних захворювань та діагностовано 61 вид нозологій за МКХ-10: 26 у чоловіків та 48 у жінок.

Найчастіше у пацієнтів із розсіяним склерозом діагностували захворювання органів травлення (18,80%), кістково-м'язової системи та сполучної тканини (17,29%) і органів дихання (15,04%).

Перші три місця за поширенням посідали остеохондроз (15,58 випадку на 100 пацієнтів), гастродуоденіт (11,69 випадку) та кісти гайморової пазухи (9,09 випадку).

Поширеність онкологічних захворювань становила 44,16 випадку на 100 пацієнтів або 25,56% від усіх коморбідних захворювань у пацієнтів із розсіяним склерозом. З онкологічних захворю-

вань у чоловіків найчастіше діагностували кісту гайморової пазухи (17,24 випадку на 100 чоловіків), а у жінок — лейоміому матки (14,58 випадку

на 100 жінок), поширеність якої статистично значущо ($p < 0,05$) була більшою, ніж восьми інших діагностованих нозологічних одиниць.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування тексту — Т. Н.;

збір та обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних, написання тексту — К. Г.

Література

1. Волошина Н. П., Левченко І. Л. Фармакоекономічне обґрунтування патогенетичного лікування розсіяного склерозу // Міжнар. неврол. журн. — 2006. — № 4. — С. 91—98.
2. Оринчак Л. Б. Розсіяний склероз і вітамін D // Укр. неврол. журн. — 2013. — № 2. — С. 28—33.
3. Соколова Л. И. К вопросу о современных методах диагностики и лечения рассеянного склероза // Мед. вестн. — 2008. — № 1. — С. 28—32.
4. Чуприна Г. М. Розсіяний склероз: етіологія, епідеміологія, окремі питання патогенезу // Лік. справа. Врач. дело. — 2012. — № 6. — С. 129—134.
5. Bazelier M. T., van Staa T., Uitdehaag B. M. J. et al. The risk of fracture in patients with multiple sclerosis: the uk general practice research database // J. Bone Min. Res. — 2011. — Vol. 26, N 9. — P. 2271—2279.
6. Cabre P., Signate A., Olindo S. et al. Role of return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies // Brain. — 2005. — Vol. 128. — P. 899—910.
7. Dyment D. A., Ebers G. C., Sadovnick A. D. Genetics of multiple sclerosis // Lancet. — Neurol. — 2004. — N 3. — P. 104—110.
8. Fromont A., Binquet C., Rollot F. et al. Comorbidities at multiple sclerosis diagnosis // J. Neurol. — 2013. — Vol. 260. — P. 2629—2637.
9. Fromont A., Binquet C., Rollot F. et al. Comorbidities at multiple sclerosis diagnosis // J. Neurol. — 2013. — Vol. 260. — P. 2629—2637.
10. Giovannoni G., Ebers G. C. Multiple sclerosis: the environment and causation // Curr Opin Neurol. — 2007. — Vol. 20. — P. 261—268.
11. Kang J. H., Chen Y. H., Lin H. C. Comorbidities amongst patients with multiple sclerosis: A population-based controlled study // Eur. J. Neurol. — 2010. — Vol. 17. — P. 1215—1219.
12. Kang J. H., Chen Y. H., Lin H. C. Comorbidities amongst patients with multiple sclerosis: A population-based controlled study // Eur. J. Neurol. — 2010. — Vol. 17. — P. 1215—1219.
13. Lassmann H., Brück W., Lucchinetti C. F. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview // Brain Pathol. — 2007. — Vol. 17. — P. 210—218. doi: 10.1111/j.1750-3639.2007.00064.x.
14. Marrie R. A. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis // Multiple Sclerosis Journal. — 2015. — Vol. 21 (3). — P. 318—331.
15. Marrie R. A., Horwitz R. I., Cutter G. et al. Comorbidity delays diagnosis and increases disability at diagnosis in MS // Neurology. — 2009. — Vol. 72. — P. 117—124.
16. Marrie R. A., Rudick R., Horwitz R. et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis // Neurology. — 2010. — Vol. 74. — P. 1041—1047.
17. Pakpoor J., Handel A. E., Giovannoni G. et al. Meta-analysis of the relationship between multiple sclerosis and migraine // Plos One. — 2012. — Vol. 7. — e45295. — P. 1—6.
18. Warren S. A., Turpin K. V., Pohar S. L. et al. Comorbidity and health-related quality of life in people with multiple sclerosis // Int. J. MS Care. — 2009. — Vol. 11. — P. 6—16.

Т. И. НЕГРИЧ, К. Н. ГИЧКА

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Анализ коморбидных заболеваний у больных рассеянным склерозом

Цель — изучить особенности клинического течения коморбидных заболеваний у пациентов с рассеянным склерозом (РС).

Материалы и методы. Проанализированы анамнестические данные 77 пациентов в возрасте от 19 до 58 лет. Критерием включения в исследование был верифицированный диагноз РС согласно критериям McDonald (2010) в сочетании хотя бы с одним коморбидным заболеванием. Проведено сравнение показателей между группами (согласно критерию Стьюдента) и корреляционный анализ (с расчетом линейного коэффициента корреляции Пирсона).

Результаты. Основное и коморбидное заболевание диагностировали у мужчин в более молодом возрасте, чем у женщин. Выявлены 16 классов коморбидных заболеваний и 61 вид нозологий согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра: 26 у мужчин и 48 у женщин. Чаще всего диагностировали заболевания органов пищеварения (18,80%), костно-мышечной системы и соединительной ткани (17,29%) и дыхания (15,04%). Распространенность онкологических заболеваний у больных РС составляла 44,16 случая на 100 пациентов, или 25,56% от всех коморбидных заболеваний.

Выводы. При наличии коморбидных заболеваний при РС у одного пациента в среднем диагностировали 1,73 случая сопутствующих заболеваний. Первые три места по распространенности занимали остеохондроз (15,58 случая на 100 пациентов), гастродуоденит (11,69 случая) и кисты гайморовой пазухи (9,09 случая).

Ключевые слова: рассеянный склероз, коморбидность, сопутствующие заболевания.

T. I. NEHRYCH, K. M. HYCHKA
Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Analysis of comorbid diseases in patients with multiple sclerosis

Objective — to study the features of the clinical course of comorbid diseases in patients with multiple sclerosis (MS).

Methods and subjects. The study was conducted by analyzing the anamnestic data of 77 patients aged 19 to 58 years. The criterion for inclusion in the study was a reliable diagnosis of multiple sclerosis according to revised McDonald 2010 criteria, which was combined with at least one comorbidity. Statistical data processing was performed by Microsoft Excel and Statistica. Comparison of the indicators between the groups (according to Student's criterion) and the correlation analysis (with the calculation of the linear Pearson correlation coefficient) was performed.

Results. It was found that the major and comorbid disease was diagnosed in men of younger age, compared with women. In total, according to International Classification of Disease, there were 16 classes of comorbid diseases identified and 61 types of nosologies were diagnosed according the International Classification of Disease version 10 revisions: 26 men and 48 women. Diseases of the digestive system were diagnosed more often in MS patients— $18.80 \pm 3.39\%$, the bone and muscular system and the connective tissue — $17.29 \pm 3.28\%$, as well as respiratory organs — $15.04 \pm 3.10\%$. The prevalence of oncological diseases in MS patients was 44.16 ± 5.66 cases per 100 patients or 25.56% among all comorbid diseases.

Conclusions. In the presence of comorbid diseases in MS patients, 1.73 cases of concomitant diseases were averagely diagnosed in one patient. The prevalence range of comorbid pathology in MS patients was the following: osteochondrosis — 15.58 cases per 100 patients, gastroduodenitis — 11.69 cases per 100 patients and maxillary antrum cysts — 9.09 cases per 100 patients.

Key words: multiple sclerosis, comorbidity, concomitant diseases.



С. А. КРИЖАНОВСКИЙ, О. В. ШАЛЕНКО,
Н. В. КАРАСЕВИЧ, И. Н. КАРАБАНЬ

ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», Киев

Применение ингибиторов холинэстеразы у пациентов с болезнью Паркинсона с когнитивными нарушениями (клинико-нейрофизиологическое исследование)

Цель — оценить влияние ингибитора холинэстеразы ривастигмина на клинические и электрофизиологические показатели состояния когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона с когнитивными нарушениями.

Материалы и методы. Обследован 41 пациент со стадией заболевания 2,5—3,0 по Хену—Яру с умеренными когнитивными нарушениями или деменцией. Часть пациентов ($n = 21$) помимо стандартной противопаркинсонической терапии прошла 12-недельный курс лечения ривастигином (Ривастигмин Орион, «Орион Корпорейшн», Финляндия) в дозе 3—6 мг/сут. Состояние пациентов оценивали с помощью Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона, когнитивных шкал Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment и Frontal Assessment Battery. Когнитивные вызванные потенциалы регистрировали по принципу случайно возникающего события (oddball paradigm). Локализацию источников вызванных потенциалов определяли при помощи программного комплекса sLORETA.

Результаты. После курса ривастигмина отмечено значимое ($p < 0.05$) улучшение когнитивных функций по данным всех когнитивных шкал. Амплитуда компонента N2-P3 вызванных потенциалов возрастала в большинстве отведений фронтально-центральной области неокортекса с акцентом в сторону левого полушария. Латентный период пика N2 снижался в лобной, височной и затылочной областях левого полушария. Установлено увеличение активности дополнительных генераторов компонента N2-P3, локализованных в левой нижней и средней височной и правой прецентральной извилинах.

Выводы. Основным электрофизиологическим маркером эффективности ингибиторов холинэстеразы является уменьшение латентного периода потенциала N2, указывающее на повышение скорости ранних процессов внимания. В основе таких изменений может лежать активация дополнительных структур лобной и височной долей левого полушария головного мозга.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, деменция, когнитивные вызванные потенциалы, ингибиторы холинэстеразы, ривастигмин.

Этиология деменции при болезни Паркинсона (БП) остается не вполне ясной. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра для деменции при БП не выявлено отличительных клинических признаков. Нет единого мнения о

том, является ли она частным случаем деменции с тельцами Леви [8]. Накопление телец Леви в лимбической системе и неокортексе коррелирует с ранним началом деменции, тогда как при позднем ее проявлении чаще наблюдают дефицит холинергических систем. Помимо накопления α -синуклеина и τ -протеина и дисфункции нейротрансмиттерных систем определенную роль могут играть ранние си-

© С. А. Крижановский, О. В. Шаленко, Н. В. Карасевич,
И. М. Карабань, 2017

наптические перестройки и митохондриальная дисфункция [2]. Характер когнитивных нарушений при БП может быть разнообразным и в разной степени охватывать исполнительные функции, зрительно-пространственное восприятие, память и речевые функции [1, 3]. В связи с этим целесообразно расширить арсенал скрининговых методик исследования когнитивных нарушений при БП, что позволит не только установить факт развития ухудшения когнитивных функций, но и определить тип нарушений и возможные механизмы возникновения. R. A. Barker и C. H. Williams-Gray предлагают различать два когнитивных синдрома при БП: нарушение фронтостриарных исполнительных функций, связанное с дофаминергической системой, и изменения в задних отделах неокортекса (накопление телец Леви, холинергический дефицит), лежащие, как правило, в основе развития деменции при БП [3].

Для лечения деменции при БП Американской академией неврологии рекомендованы блокаторы ацетилхолинэстеразы. Наиболее исследованными являются донепезил и ривастигмин. Последний также можно применять при деменции с тельцами Леви. Однако для обоих препаратов эффект применения является незначительным, а ривастигмин может даже усиливать тремор [6, 7]. С другой стороны, сохранность фронтально-париетальных и холинергических нейросетей и сетей оперативного покоя (default mode) коррелирует с восприимчивостью к холинергическим агентам [5]. Это подтверждает возможность выделения типов когнитивных нарушений, для которых применение таких препаратов будет наиболее эффективным.

Приведенные факты обуславливают необходимость разработки дополнительных терапевтических подходов, направленных на увеличение эффективности лечения и снижение нежелательных для БП побочных эффектов. Для этого необходимо расширить представления о механизмах влияния ингибиторов холинэстеразы на разные аспекты когнитивных процессов. Наряду с развивающимися представлениями о типологии деменций это позволит целенаправленно применять упомянутый класс препаратов и добиться повышения эффективности терапии.

Цель работы — оценить влияние блокатора холинэстеразы ривастигмина на клинические и электрофизиологические показатели состояния когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона с когнитивными нарушениями.

Материалы и методы

Обследован 41 пациент с идиопатической БП в возрасте 60—74 года со стадией заболевания 2,5—3,0 по Хену—Яру с умеренными когнитивными нарушениями ($n = 28$) и деменцией ($n = 13$).

Длительность болезни составляла от 1 года до 16 лет, возраст начала заболевания — 41—74 года. Пациенты получали препараты леводопы в дозе ($538,6 \pm 73,7$) мг/сут.

Неврологическую симптоматику у пациентов с БП оценивали при помощи Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Для оценки состояния когнитивных функций использовали шкалы Mini-mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) и Frontal Assessment Battery (FAB). Электроэнцефалограмму регистрировали монополярно из 21 отведения (Fp1, Fp2, Fpz, F3, F4, Fz, C3, C4, Cz, P3, P4, Pz, T3, T4, F7, F8, T5, T6, O1, O2, Oz). В качестве референтного использовали объединенный ушной электрод. Межэлектродное сопротивление составляло менее 5 кОм, частота дискретизации сигнала — 500 Гц, фильтры высоких и низких частот — 0,3 и 35,0 Гц соответственно. Регистрацию когнитивных вызванных потенциалов N2 и P3 проводили по принципу случайно возникающего события (oddball paradigm) с использованием звуковых раздражителей. Локализацию источников вызванных потенциалов устанавливали при помощи программного комплекса sLORETA (Standardized low resolution electromagnetic tomography) [9].

После первого обследования часть пациентов ($n = 21$), помимо стандартной противопаркинсонической терапии, прошли 12-недельный курс лечения ривастигмином (Ривастигмин Орион, «Орион Корпорейшн», Финляндия)¹ в дозе 3—6 мг/сут. По окончании этого периода всем пациентам было проведено повторное обследование.

Данные представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей. Наличие статистически значимых эффектов терапии устанавливали с помощью критериев Уилкоксона и Манна—Уитни. В качестве значимых рассматривали изменения, для которых $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В контрольной группе после 12 нед стандартной противопаркинсонической терапии не обнаружено изменений состояния когнитивных функций по данным нейропсихологических шкал и анализа вызванной мозговой активности, тогда как в группе пациентов, прошедших курс лечения ривастигмином, наблюдали значимое улучшение как общего состояния по шкале UPDRS, так и показателей всех специализированных когнитивных шкал (MMSE, MoCA и FAB) (таблица). Статистически значимо улучшались показатели зрительно-пространственного восприятия, внимания, памяти, способности к абстракции (по MoCA) и концептуализации (по FAB). В обеих группах наблюдали также улучшение простой реакции выбора, что не может быть отнесено к эффектам ривастигмина.

¹ Ривастигмин Орион («Орион Корпорейшн», Финляндия) — единственный препарат ривастигмина, доступный на украинском фармацевтическом рынке.

Т а б л и ц а

Клинические характеристики состояния пациентов с болезнью Паркинсона до и после лечения ривастигмином, медиана (нижний; верхний квартили), баллы

Показатель	Контрольная группа		Группа, получавшая ривастигмин	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
UPDRS total	56 (51; 61)	53,5 (47; 67)	52 (44; 67)	42 (37; 60)*
UPDRS I	3 (3; 5)	3,5 (1; 5)	3 (2; 5)	2 (1; 4)*
UPDRS II	16,5 (12; 20)	14,5 (10; 20)	13 (9; 14)	11 (8; 16)
UPDRS III	38 (30; 43)	38 (32; 43)	33 (32; 43)	31 (27; 40)*
NMSS	68,5 (33; 131)	61,5 (49; 114)	64 (32; 78)	53 (27; 67)
Шкала депрессии Бека	16 (8; 23)	13,5 (8; 25)	14 (6; 19)	13 (8; 16)
Вегетативная шкала Вейна	35 (21; 42)	34,5 (26; 42)	32 (20; 37)	24 (18; 34)
MMSE	26 (24; 27)	26 (25; 27)	25 (21; 26)	26 (24; 28)***
MoCA	23 (20; 24)	23 (21; 24)	21 (14; 23)	22 (20; 26)***
Зрительно-пространственные и исполнительные навыки	3 (2; 4)	3 (2; 3)	2 (1; 3)	3 (2; 4)***
Называние	3 (2; 3)	3 (3; 3)	3 (3; 3)	3 (3; 3)
Внимание	5 (4; 6)	5 (4; 6)	4 (3; 5)	4 (4; 5)*
Речь	2 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (0; 2)	2 (1; 2)
Абстракция	2 (1; 2)	2 (1; 2)	1 (1; 2)	2 (2; 2)**
Память	2 (1; 3)	3 (2; 3)	2 (1; 3)	3 (2; 4)**
Ориентация	6 (6; 6)	6 (6; 6)	6 (5; 6)	6 (5; 6)
FAB	14 (11; 15)	13 (13; 15)	11 (9; 15)	15 (11; 16)**
Концептуализация	3 (2; 3)	3 (2; 3)	2 (1; 3)	3 (3; 3)**
Беглость речи	2 (2; 3)	1 (1; 2)*	2 (1; 3)	2 (1; 2)
Динамический праксис	2 (1; 3)	2 (2; 3)	2 (1; 3)	3 (1; 3)
Простая реакция выбора	2 (1; 3)	3 (2; 3)*	2 (1; 3)	3 (2; 3)*
Усложненная реакция выбора	1 (1; 2)	2 (1; 3)	1 (1; 2)	1 (1; 2)
Исследование хватательных рефлексов	3 (3; 3)	3 (3; 3)	3 (3; 3)	3 (3; 3)
Личностная тревожность	51 (44; 54)	51 (44; 56)	46 (43; 50)	45 (42; 53)
Ситуационная тревожность	47 (41; 54)	51,5 (42; 58)	44 (43; 50)	44 (40; 52)

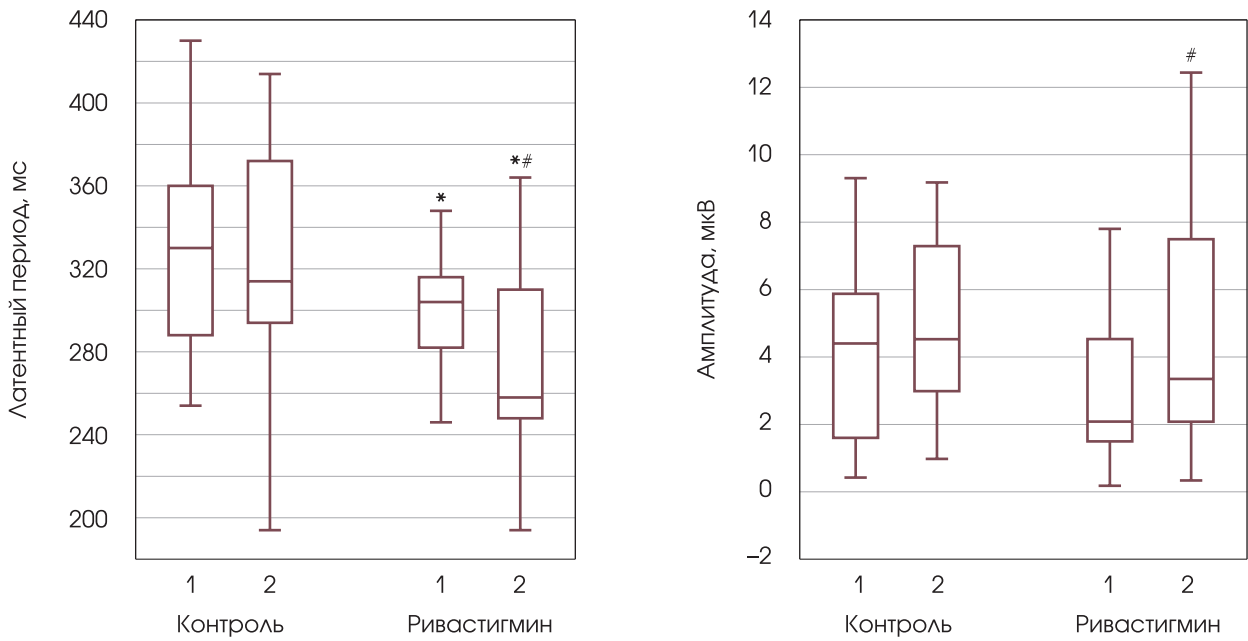
Различия относительно значения до лечения статистически значимы: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Аналогичное улучшение выявлено для показателей эндогенных вызванных потенциалов, связанных с когнитивными нагрузками. Латентный период пика N2 достоверно уменьшался билатерально в переднелобных отведениях, а также в височных и затылочных областях левого полушария (Fr1, Fr2, F7, T5, O1) (рис. 1). Амплитуда пика N2 статистически значимо не изменялась, однако межпиковая амплитуда N2-P3 возрастала после курса ривастигмина в лобных и центральных отведениях преимущественно в левом полушарии (F3, Fz, F7, C3, C4). Выраженность и время возникновения потенциала P3 не изменялись в ходе лечения.

При помощи LORETA-анализа выявлено статистически значимое усиление активности генераторов N2 после курса ривастигмина в области средней височной извилины левого полушария (рис. 2).

Вероятно, эта активация является ключевым фактором, обеспечивающим увеличение выраженности компонента N2-P3.

N2-компонент эндогенных вызванных потенциалов связывают с ранними процессами опознания и дифференциации стимулов и ингибированием ошибочных реакций. В его формировании принимают участие нейроны дорсолатеральной префронтальной коры и передней части поясной извилины, причем уже на ранних этапах развития БП наблюдается ослабление этих генераторов [4]. Установлено, что лечение с применением блокаторов холинэстеразы при болезни Альцгеймера приводит к улучшению показателей потенциала P3, тогда как потенциал N2 остается без изменений. Характеристики последнего в большей степени отражают длительность данного заболевания [10]. Таким



* Статистически значимые различия относительно контрольной группы ($p < 0,05$).
 # Статистически значимые различия относительно значения до лечения ($p < 0,05$)

Рис. 1. Латентный период пика N2 и межпиковая амплитуда N2-P3 в отведении F7 до (1) и после (2) лечения ривастигмином

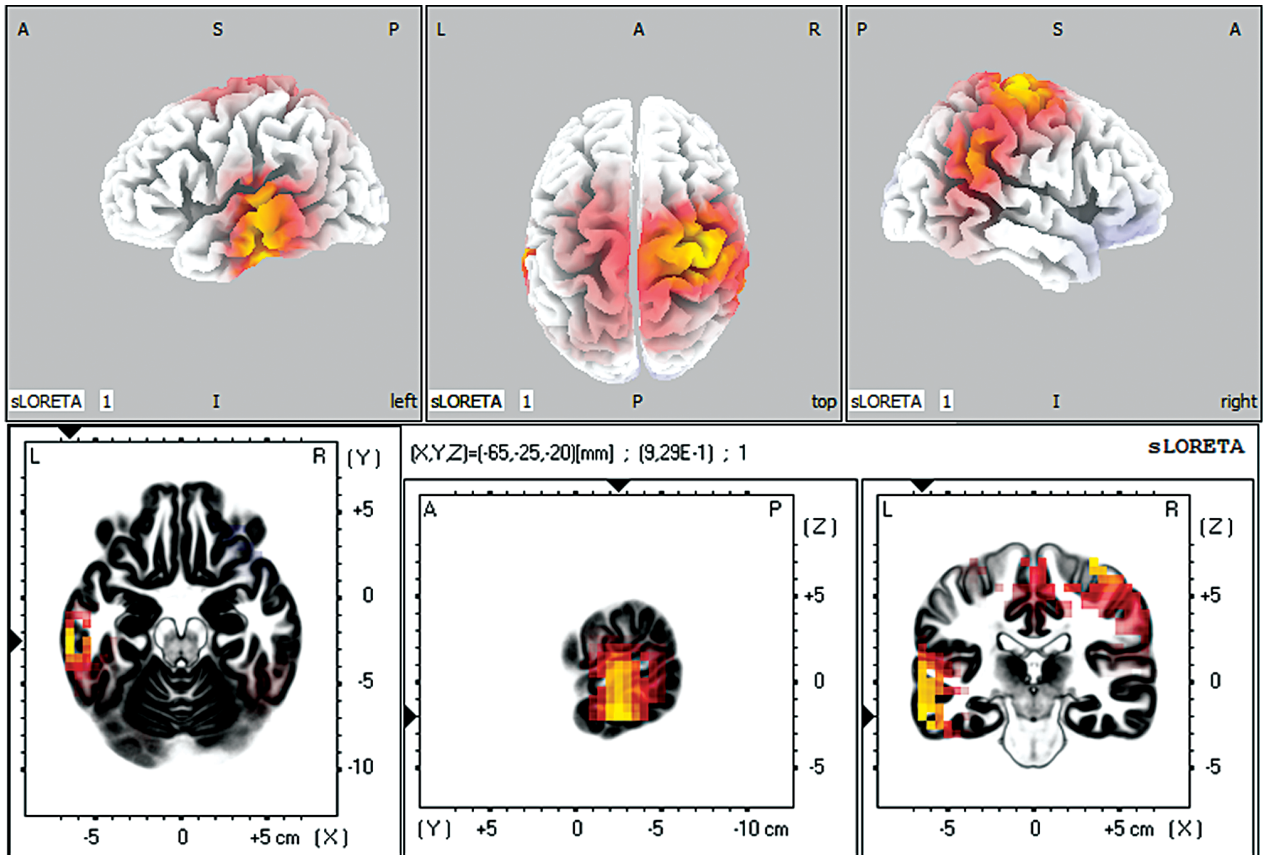


Рис. 2. Топография изменений активности источников компонента N2-P3 после курса лечения ривастигмином: цветом выделены области увеличения плотности тока относительно значений, зарегистрированных до лечения ($p < 0,05$)

образом, полученные нами результаты указывают на возможные отличия между механизмами влияния упомянутого класса препаратов при БП и болезни Альцгеймера, поскольку чувствительными к лечению оказываются различные эндогенные вызванные потенциалы. В основе такого отличия может лежать зависимость чувствительности к холинергическим препаратам от сохранности фронтопариетальной холинергической системы [5].

Выводы

Полученные результаты указывают на наличие положительных эффектов ривастигмина в отноше-

нии функционирования нейронных сетей мозга, связанных с когнитивными процессами у больных болезнью Паркинсона.

Положительная динамика когнитивных показателей на фоне применения ривастигмина сопровождается активацией дополнительных структур лобной и височной долей левого полушария при формировании компонента N2-P3.

Основным электрофизиологическим маркером эффективности терапии с применением ингибиторов холинэстеразы является уменьшение латентного периода потенциала N2, указывающее на повышение скорости ранних процессов внимания.

Статья опубликована при поддержке представительства «Орион Корпорейшн» в Киеве.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — И. К., сбор материала — С. К., О. Ш., Н. К., анализ данных — С. К., О. Ш., работа с литературой, написание текста, редактирование — С. К., И. К.

Литература

1. Aarsland D., Andersen K., Larsen J. P. et al. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study // Arch. Neurol. — 2003. — Vol. 60. — P. 387—392.
2. Aarsland D., Creese B., Politis M. Cognitive decline in Parkinson disease // Nat. Rev. Neurol. — 2017. — N 4. — P. 217—231.
3. Barker R. A., Williams-Gray C. H. Mild Cognitive Impairment and PD // J. Parkinson's Dis. — 2014. — N 4. — P. 651—656.
4. Bocquillon P., Bourriez J. — L., Palmero-Soler E. et al. Impaired early attentional processes in Parkinson's Disease: A High-Resolution Event-Related Potentials Study // PLOS One. — 2015. — Vol. 10(7). — e0131654.
5. Colloby S. J. et al. Cholinergic and perfusion brain networks in Parkinson disease dementia // Neurol. — 2016. — Vol. 87. — P. 178—185.
6. Emre M., Aarsland D., Albanese A. et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's Disease // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351(24). — P. 2510—2518.
7. Miyasaki J. M., Shannon K., Voon V. et al. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurol. — 2006. — Vol. 66(7). — P. 996—1002.
8. Noe E., Marder K., Bell K. L. et al. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia // Mov. Disord. — 2004. — Vol. 19. — P. 60—67.
9. Pascual-Marqui R. D. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details // Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. — 2002. — Vol. 24, suppl D. — P. 5—12.
10. Vaitkevicius A., Kaubrys G., Audronyte E. Distinctive effect of donepezil treatment on P300 and N200 Subcomponents of auditory event-related evoked potentials in Alzheimer Disease patients // Med. Sci. Monit. — 2015. — Vol. 21. — P. 1920—1927.

С. А. КРИЖАНОВСЬКИЙ, О. В. ШАЛЕНКО, Н. В. КАРАСЕВИЧ, І. М. КАРАБАНЬ
ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

Використання інгібіторів холинэстерази у пацієнтів із хворобою Паркінсона з когнітивними порушеннями (клініко-нейрофізіологічне дослідження)

Мета — оцінити вплив інгібітора холинэстерази ривастигміну на клінічні та електрофізіологічні показники стану когнітивних функцій у пацієнтів з хворобою Паркінсона з когнітивними порушеннями.

Матеріали і методи. Обстежено 41 пацієнта зі стадією захворювання 2,5—3,0 за Хеном—Яром з помірними когнітивними порушеннями або деменцією. Частина пацієнтів (n = 21), окрім стандартної протипаркінсонічної терапії, пройшла 12-тижневий курс лікування ривастигміном (Ривастигмін Орион, «Орион Корпорейшн», Фінляндія) в дозі 3—6 мг/добу. Стан пацієнтів оцінювали за допомогою Уніфікованої рейтингової шкали хвороби Паркінсона, когнітивних шкал Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment і Frontal Assessment Battery. Когнітивні викликані потенціали реєстрували за принципом події, яка виникає випадково (oddball paradigm). Локалізацію джерел викликаних потенціалів визначали за допомогою програмного комплексу sLORETA.

Результати. Після курсу ривастигміну виявлено статистично значуще (p < 0.05) поліпшення когнітивних функцій за даними всіх когнітивних шкал. Амплітуда компонента N2-P3 викликаних потенціалів зростала в більшості відведень фронто-центральної ділянки неокортексу з акцентом у бік лівої півкулі. Латентний період піка N2 знижувався в лобовій, скроневій і потиличній ділянках лівої півкулі. Встановлено збільшення активності додаткових генераторів компонента N2-P3, локалізованих у лівій нижній і середній скроневій та правій прецентральної звивини.

Висновки. Основним електрофізіологічним маркером ефективності інгібіторів холінестерази є зменшення латентного періоду потенціалу N2, яке вказує на підвищення швидкості ранніх процесів уваги. В основі таких змін може лежати активація додаткових структур лобової і скроневої часток лівої півкулі головного мозку.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, деменція, когнітивні викликані потенціали, інгібітори холінестерази, ривастигмін.

S. A. KRYZHANOVSKYI, O. V. SHALENKO, N. V. KARASEVYCH, I. M. KARABAN
SI «D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine», Kyiv

Application of cholinesterase inhibitors in Parkinson's patients with cognitive impairments (clinical-nerophysiological study)

Objective — to investigate the effects of rivastigmine on the clinical and electrophysiological characteristics in Parkinson's patients with cognitive impairments.

Methods and subjects. The study included an examination of 41 patients with Parkinson's disease (Hoehn—Yahr 2.5—3.0) with mild cognitive impairments or dementia. Some patients (n=21) underwent an additional course of rivastigmine (Rivastigmine Orion, Orion Corporation, Finland) during 12 weeks (3—6 mg/day). We used Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Frontal Assessment Battery (FAB). For registration of cognitive event-related brain potentials, two-stimuli oddball paradigm was used. Localisation of brain activity sources was performed with sLORETA.

Results. After a course of rivastigmine we found the significant ($p < 0.05$) improvement of cognitive functions by scores on all outcome scales — MMSE, MoCA and FAB. Besides, we found the increase of the event-related potentials during cognitive load. Amplitude of N2-P3 component increased widespread in the fronto-central neocortical areas mainly of the left hemisphere. N2 peak latency decreased in the frontal, temporal and occipital areas of the left hemisphere. Using sLORETA we revealed a significant increase of the activity of additional N2-P3 generators located in the left inferior and middle temporal gyrus and right precentral gyrus.

Conclusions. The main electrophysiological marker of treatment effects of cholinesterase inhibitors in patients with PD and cognitive impairment is decrease in the latency period of N2. These changes indicated the increasing of speed of the early attentional processes and can be associated with activation of additional networks in the temporal lobe of the left hemisphere.

Key words: Parkinson's disease, dementia, cognitive ERP, cholinesterase inhibitors, rivastigmine.



Н. О. НЕГРИЧ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ser-Pro-Cys-пептид як біологічний маркер розсіяного склерозу та його активності

Мета — дослідити взаємозв'язок між рівнем Ser-Pro-Cys-пептиду в сироватці крові хворих на розсіяний склероз (РС) та особливостями клінічного перебігу цього захворювання в контексті сучасного уявлення про роль ретровірусів у розвитку патологічного процесу при РС.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 61 хворий на РС та 20 практично здорових осіб віком від 19 до 57 років. Проведено аналіз скарг, анамнезу захворювання та життя, загальний і неврологічний огляди. Ідентифікували Ser-Pro-Cys-пептид у сироватці крові за допомогою двовимірної тонкошарової хроматографії та мас-спектрометрії.

Результати. У всіх хворих на РС виділили Ser-Pro-Cys-пептид, тоді як в жодного обстеженого з контрольної групи його не виявлено. Рівень Ser-Pro-Cys-пептиду був високим при всіх типах перебігу захворювання і навіть у дебюті захворювання. Що більшою була загальна кількість загострень захворювання, то більшою була концентрація Ser-Pro-Cys-пептиду в сироватці крові.

Висновки. Виявлення Ser-Pro-Cys-пептиду в сироватці крові є високоспецифічною діагностичною ознакою РС. Висока активність захворювання у хворих з великим вмістом досліджуваного пептиду узгоджується з інформацією про прозапальну та мієлінотоксичну дію білка ендогенного ретровірусу людини типу W, ймовірним фрагментом якого є виділений нами Ser-Pro-Cys-пептид.

Ключові слова: розсіяний склероз, біомаркери, клінічний перебіг, ретровірус, Ser-Pro-Cys-пептид.

Розсіяний склероз (РС) — автоімунне запальне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), яке характеризується ушкодженням мієлінової оболонки та дегенерацією аксонів [3]. РС — одна з основних причин інвалідизації молодих людей у світі [1]. РС призводить до значних матеріальних витрат і належить до соціальних захворювань [3].

Етіологія РС залишається невідомою. Загальноприйнятою думкою є те, що це мультифакторне, полігенне захворювання, виникнення якого, ймовірно, пов'язане з поєднанням генетичного та вірусного чинників і певних чинників довкілля [2].

Хоча роль вірусів у розвитку РС не доведено, вони становлять певний інтерес для науковців. Це пов'язано із частішим виявленням певних вірусів у хворих на РС порівняно із загальною популяцією [4] і встановленням наявності кореляційного

зв'язку між їх виявленням та агресивнішим перебігом захворювання [15].

Герпесвіруси — найбільш досліджені ймовірні учасники етіопатогенезу РС [15]. Триває пошук нових чинників, які б змогли заповнити прогалини в розумінні етіології, патогенезу та клінічного перебігу цього захворювання.

За результатами дослідження сироватки хворих на РС нами було виділено та ідентифіковано Ser-Pro-Cys-пептид [8]. Аналіз доступних баз даних засвідчив відсутність даних про виділення цього олігопептиду з крові людей. Однак така послідовність амінокислот характерна для різних білків. Зокрема вона описана для COOH-терміналі білка, який кодується Hq22.3 геном ендогенного ретровірусу людини типу W (EPVЛ-W) [6]. Таким чином, виділений нами Ser-Pro-Cys-пептид, ймовірно, є продуктом розпаду поверхневого білка EPVЛ-W у вогнищах запалення в ЦНС у хворих на РС.

© Н. О. Негрич, 2017

Ендогенні ретровіруси людини належать до родини ретровірусів, які здатні вбудовувати власний геном у геном людини завдяки наявності ферменту РНК-залежної ДНК-полімерази (зворотної транскриптази) [14], тому близько 1% геному людини має вірусне походження [13]. Два представники цієї родини мають важливе значення при РС, а саме: РС-асоційований ретровірус (РСАРВ) та ЕРВЛ-*W*. Деякі автори вважають, що РСАРВ є позаклітинною вірусною часткою ЕРВЛ-*W* [11]. Цих представників родини ретровірусів статистично значущо частіше виділяли у хворих на РС: РСАРВ — у 59,3—100,0% хворих на РС і 0—48,1% здорових добровольців, ЕРВЛ-*W* — у всіх хворих на РС, тоді як у здорових осіб його не було [9]. Виявлення великої кількості копій ДНК ендогенних ретровірусів методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) асоціювалося з наявністю прогресивних форм клінічного перебігу захворювання (первинно-прогресивного та вторинно-прогресивного РС) [14]. Установлено, що віріони РСАРВ та ЕРВЛ-*W*, зокрема їх оболонкові білки, володіли вираженою прозапальною та суперантігенною імунною дією [11].

Таким чином, унаслідок неправильної активації вродженої імунної системи ендогенними ретровірусами, ймовірно, виникають сприятливі умови для розвитку низки нейрозапальних захворювань, опосередкованих взаємодією цих вірусів з Toll-подібним рецептором 4 (TLR4) і CD14-корцептором [12]. TLR4 — один із основних образ-розпізнавальних рецепторів, які відіграють центральну роль в ініціації вродженого імунітету проти мікробних патогенів. TLR4 активуються в гліальних клітинах та лімфоцитах, які проникли в ЦНС, у відповідь на запалення, спричинене інфекційними агентами, травмою тканин або автоімунним процесом. Активовані TLR4 здійснює виражений інгібувальний вплив на ріст клітин-попередників олігодендроцитів (головних продуцентів мієліну) [12].

Тривають два міжнародних рандомізованих клінічних дослідження ефективності застосування моноклональних антитіл проти компонентів РСАРВ у хворих на РС [7].

Мета роботи — вивчити зв'язок між рівнем Ser-Pro-Cys-пептиду в сироватці крові хворих на розсіяний склероз та особливостями клінічного перебігу цього захворювання в контексті сучасного уявлення про роль ретровірусів у розвитку патологічного процесу при розсіяному склерозі.

Матеріали і методи

Роботу виконано на кафедрі неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та у Львівському обласному науковому центрі з вивчення проблем РС та інших демієлінізуювальних захворювань, розташованому на базі Львівської обласної клінічної лікарні.

Дослідження ґрунтувалося на положеннях Гельсінкської декларації. Комісією з питань біомедич-

ної етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 2 від 15 лютого 2016 р.) встановлено, що наукова робота відповідає етичним та морально-правовим вимогам згідно з наказом МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Від усіх учасників дослідження було отримано письмову інформовану згоду на участь у ньому.

Критерії залучення пацієнтів: вік від 18 до 60 років, верифікований діагноз РС згідно з критеріями МакДональда (2010) [10], відсутність застосування препаратів хіміотерапії чи цитостатиків за останні 6 міс, згода хворого на участь у дослідженні. Критерії вилучення: вік менше 18 років та понад 60 років, наявність супутніх захворювань, прийом препаратів хіміотерапії /цитостатиків протягом останніх 6 міс, вагітність.

У дослідженні взяв участь 61 хворий на РС віком від 19 до 57 років (середній вік — $(36,6 \pm 1,4)$ року). Співвідношення жінок до чоловіків — 2,4:1,0. Жінок було 43 (70,5%) віком від 19 до 57 років (середній вік — $(37,0 \pm 1,6)$ року), чоловіків — 18 (29,5%) віком від 20 до 52 років (середній вік — $(35,8 \pm 2,6)$ року).

Проведено аналіз скарг, анамнезу захворювання та життя, детальний соматичний та неврологічний огляди з оцінкою ступеня інвалідизації за шкалою EDSS Куртцке [5].

Білки сироватки крові послідовно осаджували трихлороцтовою кислотою [8]. Утворену розчинну фракцію піддавали високоефективній рідинній хроматографії при довжині хвилі 280 нм. Ідентифікували хроматографічний пік, який містив компоненти низької молекулярної маси (300—500 Да). Використання двовимірної тонкошарової хроматографії та мас-спектрометрії дало змогу визначити, що отримана речовина є олігопептидом з характерною послідовністю амінокислот, яка відповідає Ser-Pro-Cys-пептиду.

Застосовували також інструментальні методи обстеження — магнітно-резонансну томографію головного та/або спинного мозку (лише для діагностики РС).

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою програми Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Характер розподілу варіаційних рядів було перевірено за допомогою критерію Шапіро—Франсія. Установлено правильний характер розподілу даних.

Розраховували середнє арифметичне та його похибку ($M \pm m$), оцінювали статистичну значущість різниці результатів у порівнюваних групах (за критерієм Стьюдента). Різницю визнавали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Визначили рівень Ser-Pro-Cys-пептиду у сироватці крові хворих на РС та порівняли результати з показниками контрольної групи. Порівняння груп об-

стежених показало, що середній рівень Ser-Pro-Cys пептиду в сироватці крові виявився статистично значущо ($p < 0,01$) вищим у хворих на РС порівняно з контрольною групою (відповідно $(0,33 \pm 0,03)$ та $(0,00 \pm 0,00)$ мкг/мл). З огляду на те, що виділення Ser-Pro-Cys-пептиду в сироватці крові ймовірно, пов'язане із виявленням продуктів деградації поверхневого ЕРВЛ-W, а також те, що в жодної особи із контрольної групи не виділено цей олігопептид, можна припустити, що Ser-Pro-Cys-пептид, а, відповідно, і зазначений вірус, є високоспецифічним для РС. Факт виявлення ЕРВЛ-W винятково у хворих на РС узгоджується з даними літератури [9].

Проведено аналіз середніх значень рівня Ser-Pro-Cys-пептиду в сироватці крові обстежених залежно від типу перебігу захворювання: при рецидивно-ремітивному типі ($n = 50$) досліджуваний показник становив $(0,30 \pm 0,03)$ мкг/мл ($p < 0,01$ порівняно з контрольною групою), при вторинно-прогресивному ($n = 7$) — $(0,55 \pm 0,20)$ мкг/мл ($p < 0,05$ порівняно з контрольною групою), у дебюті захворювання ($n = 3$) — $(0,21 \pm 0,10)$ мкг/мл. Навіть у дебюті РС спостерігали статистично значущо вищий рівень Ser-Pro-Cys пептиду порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,01$). Протягом подальшого перебігу захворювання (на стадії рецидивно-ремітивного та вторинно-прогресивного перебігу) концентрація Ser-Pro-Cys-пептиду в сироватці крові хворих залишалася вищою порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Ця залежність узгоджується з припущенням про ймовірний тригерний/кофакторний вплив ЕРВЛ-W на патофізіологію РС [9].

Дослідження залежності концентрації Ser-Pro-Cys-пептиду в сироватці крові хворих на РС від клінічних ознак активності захворювання (фази загострення чи ремісії) показало, що при загостренні ($n = 38$) цей показник у середньому становив $(0,37 \pm 0,05)$ мкг/мл, при ремісії ($n = 23$) — $(0,26 \pm 0,04)$ мкг/мл. Концентрація Ser-Pro-Cys пептиду в сироватці крові хворих на РС в стадії як загострення, так і ремісії, була статистично значущо більшою порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$), при загостренні РС рівень досліджувано-

го білка, хоча і був вищим порівняно з таким при неактивній стадії розвитку, але відмінність не досягла статистичної значущості.

Проаналізували залежність концентрації Ser-Pro-Cys-пептиду в сироватці крові хворих на РС від загальної кількості загострень цього захворювання. За кількістю загострень хворих розподілили на три групи: до 5 ($n = 44$), 5—9 ($n = 3$), 10 та більше ($n = 14$) загострень в анамнезі. Отримано такі дані — $(0,26 \pm 0,02)$, $(0,41 \pm 0,10)$ і $(0,51 \pm 0,12)$ мкг/мл відповідно. Навіть при малій загальній кількості загострень РС (≤ 5) концентрація досліджуваного пептиду в сироватці крові обстежених виявилася статистично значущо більшою порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). Зі збільшенням кількості загострень захворювання спостерігали збільшення вмісту Ser-Pro-Cys-пептиду в сироватці крові. Так, у групі з найбільшою кількістю загострень (≥ 10) концентрація цього пептиду була значущо більшою порівняно з групою, де кількість загострень РС була найменшою ($p < 0,05$). Отже, що активнішим є клінічний перебіг РС, то вищим є рівень Ser-Pro-Cys-пептиду в сироватці крові хворих, що вказує на важливе діагностично-прогностичне значення цього показника як біомаркера активності РС. Це узгоджується з даними літератури [10] про прозапальні та мієлінотоксичні властивості білка ЕРВЛ-W, ймовірним фрагментом якого є виділений нами Ser-Pro-Cys-пептид.

Висновки

Установлено, що виявлення Ser-Pro-Cys-пептиду в сироватці крові обстежених осіб — високоспецифічна рання діагностична ознака РС. Характерно, що в усіх обстежених нами хворих виділено цей олігопептид, тоді як у жодного обстеженого з контрольної групи його не виявлено. Рівень досліджуваного олігопептиду був статистично значущо вищим у хворих на РС навіть у дебюті захворювання та при всіх типах його перебігу порівняно з результатами контрольної групи. Що вищою була активність захворювання, то більшою була концентрація Ser-Pro-Cys-пептиду в сироватці крові.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Волошин П. В., Волошина Н. П., Тайцлин В. И., и др. Рассеянный склероз в Украине: распространенность, течение, прогноз, лечение, фармакоэкономика // Укр. вісн. психоневрол. — 2007. — № 15(1). — С. 6—21.
2. Оринчак Л. Б., Негрич Т. І. Вплив індексу маси тіла та куріння на перебіг розсіяного склерозу у населення Прикарпаття // Укр. неврол. журн. — 2014. — № 3—4. — С. 36—41.
3. Соколова Л. И. К вопросу о современных методах диагностики и лечения рассеянного склероза // Мед. вестн. — 2008. — № 1. — С. 28—32.
4. Krone B., Grange J.M. Multiple Sclerosis: Are Protective Immune Mechanisms Compromised by a Complex Infectious Background? // Autoimmune Diseases. — 2011. — Vol. 2011. — P. 708—750.
5. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) // Neurol. — 1983. — Vol. 33(11). — P. 1444—1452.
6. Laufer G., Mayer J., Mueller B. F., Mueller-Lantsch N. et al. Analysis of transcribed human endogenous retrovirus W env loci clarifies the origin of multiple sclerosis-associated retrovirus env sequences // Retroviro. — 2009. — Vol. 6(1). — P. 37.
7. Madeira A., Burgelin I., Perron H. et al. MSRV envelope protein is a potent, endogenous and pathogenic agonist of human toll-like receptor 4: relevance of GNbAC1 in multiple sclerosis treatment // J. Neuroimmunol. — 2016. — Vol. 291. — P. 29—38.

8. Myronovkij S., Negrych N., Nehrych T. et al. Identification of SER-PRO-CYS Peptide in Blood Serum of Multiple Sclerosis Patients // Protein and Peptide Letters. — 2016. — Vol. 23 (9). — P. 808—811.
9. Perron H., Germe R., Bernard C. et al. Human endogenous retrovirus type W envelope expression in blood and brain cells provides new insights into multiple sclerosis disease // Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). — 2012. — Vol. 18 (12). — P. 1721—1736.
10. Polman C. H., Reingold S. C., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria // Ann. Neurol. — 2011. — Vol. 69 (2). — P. 292—302.
11. Rolland A., Jouvin-Marche E., Saresella M. et al. Correlation between disease severity and in vitro cytokine production mediated by MSRV (multiple sclerosis associated retroviral element) envelope protein in patients with multiple sclerosis // J. Neuroimmunol. — 2005. — Vol. 160. — P. 195—203.
12. Rolland A., Jouvin-Marche E., Viret C. et al. The envelope protein of a human endogenous retrovirus-W family activates innate immunity through CD14/TLR4 and promotes Th1-like responses // J. Immunol. — 2006. — Vol. 176. — P. 7636—7644.
13. Ryan F. Human endogenous retroviruses in multiple sclerosis: potential for novel neuro-pharmacological research // Current Neuropharmacol. — 2011. — Vol. 9 (2). — P. 360—369.
14. Sotgiu S., Marnett G., Serra C. et al. Multiple sclerosis-associated retrovirus and progressive disability of multiple sclerosis // Mult. Scler. — 2010. — Vol. 16. — P. 1248—1251.
15. Virtanen J. O., Jacobson S. Viruses and Multiple Sclerosis // CNS Neurol. Dis. Drug Targets. — 2012. — Vol. 11 (5). — P. 528—544.

Н. О. НЕГРИЧ

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Ser-Pro-Cys пептид как биологический маркер рассеянного склероза и его активности

Цель — исследовать взаимосвязь между уровнем Ser-Pro-Cys-пептида в сыворотке крови больных рассеянным склерозом (РС) и особенностями клинического течения этого заболевания в контексте современного представления о роли ретровирусов в развитии патологического процесса при РС.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 61 больной РС и 20 практически здоровых лиц в возрасте от 19 до 57 лет. Проведен анализ жалоб, анамнеза заболевания и жизни, общий и неврологический осмотры. Идентифицировали Ser-Pro-Cys-пептид в сыворотке крови с помощью двухмерной тонкослойной хроматографии и масс-спектрометрии.

Результаты. У всех больных РС выделили Ser-Pro-Cys-пептид, тогда как ни у одного из обследованных из контрольной группы его не обнаружили. Уровень Ser-Pro-Cys-пептида был высоким у больных РС при всех типах течения заболевания и даже в дебюте заболевания. Чем большим было общее количество обострений болезни, тем выше была концентрация Ser-Pro-Cys-пептида в сыворотке крови.

Выводы. Выявление Ser-Pro-Cys-пептида в сыворотке крови — высокоспецифический диагностический признак РС. Высокая активность заболевания у больных с большим содержанием исследуемого пептида согласуется с информацией о провоспалительном и миелинотоксическом действии белка эндогенного ретровируса человека типа W, вероятным фрагментом которого является выделенный нами Ser-Pro-Cys-пептид.

Ключевые слова: рассеянный склероз, биомаркеры, клиническое течение, ретровирус, Ser-Pro-Cys-пептид.

N. O. NEGRYCH

Danylo Halatsky Lviv National Medical University

Ser-Pro-Cys peptide as a biological marker of multiple sclerosis and its activity

Objective — to investigate the correlation between the level of Ser-Pro-Cys peptide of patients with multiple sclerosis (MS) and the clinical course of this disease, in terms of modern perception of retroviruses impact on the development of the pathological process in MS.

Methods and subjects. The study involved 61 MS patients and 20 healthy individuals aged from 19 to 57 years. Methods of research: clinical — analysis of complains, history anamnesis, general and neurological examinations. Ser-Pro-Cys peptide was identified in the blood serum by using two-dimensional thin-layer chromatography and mass-spectrometry.

Results. Ser-Pro-Cys peptide was excreted in 100% of MS patients, while nobody from the control group had it. The level of the investigated peptide was significantly higher in MS patients even at the disease onset and was held high in all types of disease course, comparing with the results of the control group. At the same time, it has been established that the greater total number of disease relapses was, the higher the concentration of Ser-Pro-Cys peptide in the serum of MS patients was.

Conclusions. The detection of Ser-Pro-Cys peptide in the blood serum of examined individuals is a highly specific diagnostic sign of MS. High activity of the disease in patients with a significant level of this peptide correlates with the information about proinflammatory and myelintoxic activities of the human endogenous retrovirus-W protein, the probable fragment of which is identified as Ser-Pro-Cys peptide.

Key words: multiple sclerosis, biomarkers, clinical course, retrovirus, Ser-Pro-Cys peptide.

Л. В. ПАНТЕЛЕЄНКО¹, Н. В. БОЙЧЕНКО², С. Р. ПЕЛЕШОК²¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ² Київська міська клінічна лікарня № 3

Можливості використання тіоктової кислоти в терапії ішемічного інсульту на тлі цукрового діабету

Мета — оцінити вплив комплексної терапії з використанням тіоктової кислоти у гострий і ранній відновний період ішемічного інсульту (ІІ) на тлі цукрового діабету (ЦД) на фізичне відновлення та когнітивні функції хворих через 3 міс після виникнення ІІ.

Матеріали і методи. Обстежено 82 хворих (43 чоловіків та 39 жінок) із гострим ІІ на тлі ЦД віком 66—84 роки (середній вік — $71,9 \pm 9,9$ року), яких випадковим чином було розподілено на дві групи: перша — 38 хворих, які додатково до базисної терапії отримували тіоктову (α -ліпоеву) кислоту (ТК), друга — 44 хворих, котрі отримували лише базисну терапію. До групи контролю було залучено 22 пацієнтів з ІІ без порушення вуглеводного обміну, які отримували базисну терапію. Проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження. Діагноз верифіковано за допомогою магнітно-резонансної томографії головного мозку. Оцінку за шкалою NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) проводили в 1-шу, на 7-му та 14-ту добу захворювання. Функціональний статус хворих визначали за індексом Бартел на 14-ту і 90-ту добу, ступінь когнітивних порушень за шкалою MMSE (Mini-Mental State Examination) — у 1-шу, на 14-ту та 90-ту добу.

Результати. Використання ТК у комплексній терапії ІІ порівняно з традиційною терапією сприяло кращому функціональному відновленню хворих та збільшенню частки пацієнтів, котрі не потребували сторонньої допомоги у повсякденній активності. Терапія із застосуванням ТК запобігала розвитку післяінсультних когнітивних порушень та поліпшувала когнітивні функції у пацієнтів з ІІ на тлі ЦД у ранній відновний період. Через 3 міс після ІІ у 1-й групі спостерігали позитивну динаміку оцінки когнітивних функцій за шкалою MMSE із статистично значущим ($p < 0,05$) збільшенням середнього бала порівняно з 2-ю та контрольною групами, тоді як у цих групах — лише незначне поліпшення оцінки когнітивного статусу.

Висновки. Застосування у гострий і ранній відновний період ІІ комплексної терапії з використанням ТК поліпшує функціональне відновлення та когнітивні функції у хворих з інсультом середнього ступеня тяжкості на тлі ЦД через 3 міс після перенесеного захворювання порівняно з традиційною терапією. Використання ТК у комплексній терапії ІІ у хворих на ЦД є доцільним для підвищення ефективності лікування, поліпшення результатів реабілітації та збільшення частки незалежних у повсякденній активності пацієнтів.

Ключові слова: ішемічний інсульт, цукровий діабет, функціональне відновлення, когнітивний статус, тіоктова кислота.

Хворі на цукровий діабет (ЦД) мають підвищений ризик розвитку цереброваскулярних захворювань. Цей ризик зростає у пацієнтів старшої вікової групи, оскільки у багатьох із них є макро- та мікросудинні ускладнення різного ступеня тяжкості [1]. У хворих на ЦД ризик ішемічного інсульту (ІІ) більш ніж удвічі вищий, ніж у пацієнтів без діабету

[2, 13]. Він є незалежним предиктором повторного інсульту. Цей ризик не залежить від контролю глікемії в період між інсультами. З іншого боку, гострі порушення мозкового кровообігу можуть спричинити зміни у метаболізмі глюкози, що може вплинути на наслідок інсульту [3].

ЦД пов'язаний з різними етіологічними підтипами ІІ (лакунарним, атеротромботичним і кардіоемболічним) [4, 7, 10]. Ризик виникнення фібриляції

© Л. В. Пантелеєнко, Н. В. Бойченко, С. Р. Пелешок, 2017

передсердь — провідної причини тромбоемболічного інсульту — збільшується на 40% за наявності ЦД [6]. До діабет-асоційованих чинників вогнищевого ураження головного мозку при ЦД належать специфічні (власне гіперглікемія, гіпоглікемія, інсулінорезистентність, гіперінсулінізм), судинні (мікроангіопатія, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія), генетичні, демографічні чинники та чинники, пов'язані зі способом життя. Їх внесок, який є взаємозв'язаним, відрізняється залежно від тривалості та ступеня тяжкості захворювання. Зазначені механізми також є незалежними чинниками виникнення когнітивної дисфункції [11].

У більшості хворих, котрі перенесли інсульт, залишається стійкий неврологічний дефіцит, а у 40—70% випадків розвиваються когнітивні порушення різного ступеня тяжкості [12]. Післяінсультні когнітивні порушення призводять до розвитку деменції, погіршують прогноз захворювання. Для хворих із післяінсультною деменцією характерна вища смертність, майже втричі більший ризик повторного інсульту. У пацієнтів зі значними когнітивними порушеннями частіше спостерігається функціональна дезадаптація, утруднений процес реабілітації [8].

Клінічні дослідження, присвячені лікуванню ІІ у гострий період, спрямовані на відновлення функції нейронів ішемічної напівтіни, поліпшення наслідків інсульту. Триває пошук нових лікарських засобів, вивчаються можливості розширення використання відомих препаратів, які поліпшують виживання нейронів в умовах ішемії та спричиненого нею оксидантного стресу, ендотеліальної дисфункції. Оксидантний стрес також посилюється у процесі старіння, що призводить до утворення або збільшення кількості активних форм кисню, зменшення захисної функції антиоксидантної системи. Тіоктова кислота є природним антиоксидантом, який позитивно впливає на метаболізм глюкози при захворюваннях серцево-судинної системи [14].

Оксидантний стрес та виснаження енергії характерні для біохімічних механізмів розвитку підтипів деменцій. Тому доцільним є використання лікарських засобів, які сприятливо впливають на параметри оксидантного стресу, такі як тіоктова (α -ліпоєва) кислота (ТК). В експериментальній моделі судинної деменції з індукуванням хронічної гіпоперфузії головного мозку вивчали захисну ефективність ТК. Двобічна оклюзія загальних сонних артерій спричинила виражений когнітивний дефіцит поряд з оксидантним стресом та порушенням центральної холінергічної системи. Застосування ТК сприяло відновленню когнітивного дефіциту, поліпшувало поведінкові реакції, підвищувало захист від оксидантного стресу в моделі судинної деменції [15].

Цікаві дані про використання ТК отримано у пілотному дослідженні групи хворих на хворобу Альцгеймера. Застосування ТК у комплексному лікуван-

ні пацієнтів сприяло стабілізації когнітивних функцій, про що свідчили результати двох нейропсихологічних тестів (MMSE та ADAScog). Отже, лікування ТК може бути успішним варіантом нейропротективної терапії хвороби Альцгеймера і, можливо, інших видів деменцій [5].

Мета роботи — оцінити вплив комплексної терапії з використанням тіоктової кислоти у гострий і ранній відновний період ішемічного інсульту на тлі цукрового діабету на фізичне відновлення та когнітивні функції хворих через 3 міс після виникнення інсульту.

Матеріали і методи

На базі 1-го та 2-го неврологічних відділень Київської міської клінічної лікарні № 3 проведено когортне проспективне дослідження 82 хворих (43 чоловіків та 39 жінок) з гострим ІІ на тлі ЦД 2 типу легкого та середнього ступеня тяжкості віком від 66 до 84 років (середній вік — $71,9 \pm 9,9$ року). Всі хворі не відповідали критеріям для проведення тромболітичної терапії.

Критерії залучення у дослідження:

- півкульний гострий ІІ, підтверджений результатами магнітно-резонансної або комп'ютерної томографії;
- тяжкість інсульту за шкалою NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) від 6 до 13, що відповідає середній тяжкості інсульту;
- наявність в анамнезі ЦД 2 типу легкого та середнього ступеня тяжкості;
- відсутність виражених афатичних розладів;
- оцінка за шкалою MMSE (Mini-Mental State Examination) > 18.

Критерії вилучення:

- наявність інсульту в анамнезі;
- наявність гострого інфаркту міокарда на момент залучення в дослідження, нестабільної стенокардії, серцевої недостатності в стадії декомпенсації та інших гострих кардіальних станів і тяжкої супутньої патології інших органів та систем, яка могла впливати на оцінку хворих;
- наявність вираженої деменції до початку захворювання;
- наявність тяжкої депресії перед виписуванням зі стаціонару.

Пацієнтів випадковим чином було розподілено на дві групи. Всім хворим проводили базисну терапію, яка передбачала підтримку функції серцево-судинної терапії, корекцію артеріального тиску (інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту еналаприл та β -адреноблокатор бісопролол), дихальної функції, рівня глюкози, температури тіла, інфузійну терапію 0,9% розчином NaCl під контролем водно-електролітного балансу, протинабрякову терапію (манітол) та прийом ацетилсаліцилової кислоти по 325 мг/добу в перші 2 доби, а потім по 100 мг/добу. До 1-ї групи потрапили 38 хворих віком від 69 до 80 років, які у гострий період додат-

Т а б л и ц я 1

Клініко-демографічна характеристика досліджуваних груп

Показник	1-ша група (n = 38)	2-га група (n = 44)	Контрольна група (n = 22)
Середній вік, роки	75,6 ± 9,2	71,8 ± 11,3	73,2 ± 6,5
Чоловіки	20	16	9
Жінки	18	28	13
Локалізація ішемічного вогнища			
Ліва середня мозкова артерія	14 (37 %)	21 (48 %)	12 (55 %)
Права середня мозкова артерія	24 (63 %)	23 (52 %)	10 (45 %)
Середня оцінка за NIHSS, бали			
1-ша доба	10,62 ± 3,08	10,08 ± 2,94	10,15 ± 5,22
7-ма доба	7,25 ± 2,92	8,04 ± 4,12	6,85 ± 3,91
14-та доба	6,45 ± 4,08	6,96 ± 3,15	5,05 ± 2,35*
Середня оцінка за індексом Бартел, бали			
14-та доба	60,70 ± 21,16	62,44 ± 16,57	61,44 ± 16,57
90-та доба	82,27 ± 15,05	79,62 ± 12,21	86,67 ± 9,27*

* Різниця щодо обох основних груп статистично значуща ($p < 0,05$).

ково до базисної терапії отримували тіоктову кислоту у дозі 300 ОД внутрішньовенно крапельно протягом 10 діб, потім у дозі 300 мг перорально протягом місяця. До 2-ї групи потрапили 44 хворих віком від 66 до 84 років, котрим у гострий період призначали лише базисну терапію. До групи контролю залучено 22 хворих на ІІ без порушень вуглеводного обміну віком від 71 до 78 років. Контрольна група була порівнянною за основними критеріями залучення з основними групами.

Проведено комплексне клініко-неврологічне, лабораторне та інструментальне дослідження хворих. Ступінь порушення неврологічних функцій за шкалою NIHSS оцінювали в 1-шу, на 7-му та 14-ту добу захворювання. Функціональний статус хворих визначали за індексом Бартел перед виписуванням пацієнта (зазвичай на 14-ту добу) і на 90-ту добу, ступінь когнітивних порушень за шкалою MMSE — у 1-шу, на 14-ту та 90-ту добу.

Результати та обговорення

Основні клініко-демографічні показники груп хворих наведено в табл. 1.

Ступінь тяжкості інсульту за шкалою NIHSS у 1-шу добу після госпіталізації у трьох групах статистично значущо не відрізнявся. Протягом гострого періоду неврологічні функції відновлювалися дещо краще у пацієнтів без порушення вуглеводного обміну, ніж у хворих на ЦД, зі статистично значущо кращим відновленням на 14-ту добу порівняно з 1-ю та 2-ю групами ($p < 0,05$). У пацієнтів 1-ї групи спостерігали тенденцію до швидшого відновлення неврологічних функцій порівняно з 2-ю групою, але статистично значущої різниці не виявлено. Дані щодо відновлення неврологічних функцій наведено на рис. 1.

Середня оцінка за індексом Бартел наприкінці терміну госпіталізації статистично значущо не відрізнялася у трьох групах. Протягом 3 міс середня оцінка інтенсивніше зростала в 1-й та контрольній

групах зі статистично значущо більшим результатом у контрольній групі порівняно з 1-ю та 2-ю групами (див. табл. 1).

Розподіл хворих за ступенем функціональної залежності в групах був різним. Перед виписуванням хворих зі стаціонару в 1-й групі 9 пацієнтів були функціонально незалежні або мали залежність легкого ступеня (індекс Бартел — 75—100 балів), 25 — мали помірну залежність від сторонньої допомоги (50—75 балів), 4 — виражену залежність (< 50 балів), у 2-й групі — відповідно 12, 26 та 6 пацієнтів, у контрольній групі — 7, 10 і 5 пацієнтів.

Під час контрольного огляду через 3 міс після інсульту в більшості пацієнтів у трьох групах оцінка за індексом Бартел поліпшилася. Так, кількість функціонально незалежних пацієнтів у 1-й групі збільшилася до 20, а решта мали помірно виражену залежність від сторонньої допомоги. У 2-й групі функціональну незалежність спостерігали у 17 пацієнтів, помірну функціональну залежність — у 25 пацієнтів, виражену — в 2, у контрольній групі — відповідно у 13, 8 та 1 пацієнта. Очікуваним ре-

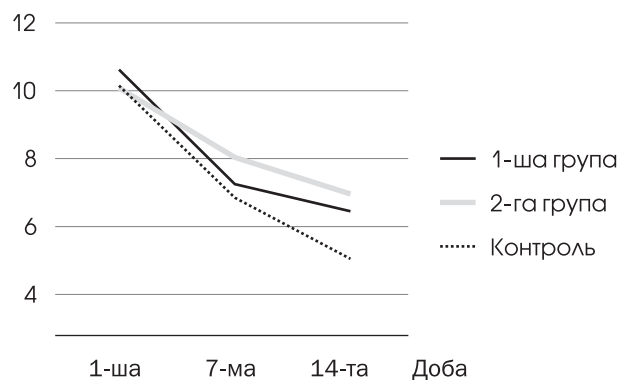


Рис. 1. Динаміка відновлення неврологічних функцій за шкалою NIHSS

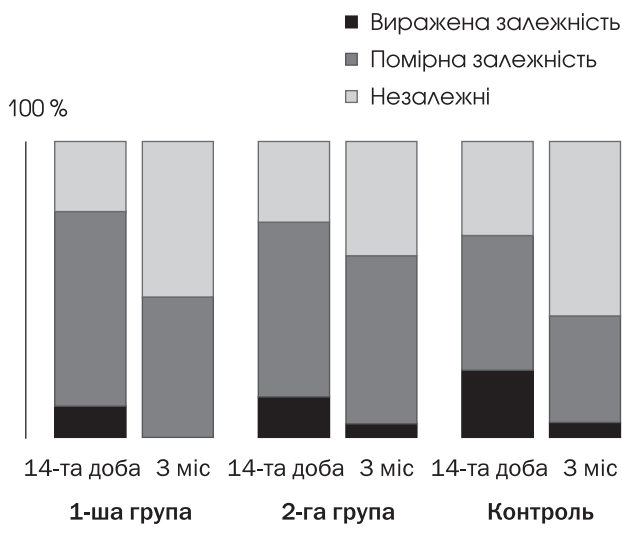


Рис. 2. Динаміка функціонального відновлення за індексом Бартел

зультатом було те, що у пацієнтів контрольної групи функціональне відновлення було кращим, ніж у хворих на ЦД. Кількість функціонально незалежних хворих через 3 міс після інсульту була значно більшою в 1-й групі порівняно з 2-ю (рис. 2).

Отримані результати свідчили, що використання ТК у комплексній терапії II порівняно з традиційною терапією сприяло кращому функціональному відновленню хворих та збільшенню частки пацієнтів, котрі не потребували сторонньої допомоги у повсякденній активності.

Оцінювали когнітивний статус за шкалою MMSE у динаміці на тлі терапії. Середня оцінка когнітивних порушень на початку гострого періоду суттєво не відрізнялася у трьох групах (табл. 2). Наприкінці стаціонарного лікування середня оцінка когнітивних функцій дещо поліпшилася, але статистично значущої різниці між групами не виявлено.

На тлі комплексної терапії з використанням ТК через 3 міс після інсульту у 1-й групі спостерігали

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних, написання тексту — Л. П.; збір матеріалу, редагування тексту — Л. П., Н. Б., С. П.

Література

1. Фломин Ю. В. Влияние преддиабета и сахарного диабета на старение мозга и когнитивные функции: фундаментальные и клинические аспекты глазами невролога // Нейрон ревю. — 2011. — № 3. — С. 2—21.
2. Biessels G. J., Kappelle L. J. The treatment of diabetes after an acute ischaemic stroke // Eur. Neurol. — Review. — 2012. — N 7 (3). — P. 169—173.
3. Capes S. E., Hunt D., Malmberg K. et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview // Stroke. — 2001. — Vol. 32(10). — P. 2426—2432.
4. Cui R., Iso H., Yamagishi K. et al. Diabetes mellitus and risk of stroke and its subtypes among Japanese: the Japan public health center study // Stroke. — 2011. — Vol. 42(9). — P. 2611—2614.

Т а б л и ц я 2
Динаміка середньої оцінки когнітивних функцій за шкалою MMSE

Доба	1-ша група	2-га група	Контроль
1-ша	23,77 ± 6,24	24,15 ± 5,11	24,05 ± 7,18
14-та	25,21 ± 2,68	24,83 ± 3,85	25,42 ± 6,25
90-та	27,33 ± 2,29*	23,96 ± 5,25	24,98 ± 4,34

* Різниця щодо 2-ї та контрольної груп статистично значуща ($p < 0,05$).

позитивну динаміку оцінки когнітивних функцій за шкалою MMSE із статистично значущим збільшенням середнього бала порівняно з 2-ю та контрольною групою, тоді як у цих групах відзначено деяке зниження оцінки когнітивного статусу.

Таким чином, використання ТК запобігало розвитку післяінсультних когнітивних порушень та сприяло поліпшенню когнітивних функцій у пацієнтів з II у ранній відновний період.

Висновки

Застосування у гострий і ранній відновний період II комплексної терапії з використанням ТК поліпшує функціональне відновлення та когнітивні функції у хворих з інсультом середнього ступеня тяжкості на тлі ЦД через 3 міс після перенесеного захворювання порівняно з традиційною терапією.

Використання ТК у комплексній терапії II у хворих на ЦД є доцільним для підвищення ефективності лікування, поліпшення результатів реабілітації та збільшення частки незалежних у повсякденній активності пацієнтів.

Перспектива подальших досліджень. Обнадійливі результати дають підставу для подальшого вивчення впливу ТК на когнітивний статус пацієнтів, котрі перенесли II.

5. Hager K., Marahrens A. et al. Alpha-lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer type dementia // Arch Gerontol Geriatr. — 2001. — Vol. 32(3). — P. 275—282.
6. Huxley R. R., Filion K. B., Konety S., Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation // Am. J. Cardiol. — 2011. — Vol. 108(1). — P. 56—62.
7. Jackson C., Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts // Stroke. — 2005. — Vol. 36(4). — P. 891—901.
8. Jia-Hao Sun, Lan Tan, Jin-Tai Yu. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management // Ann. Transl. Med. — 2014. — N 2(8). — P. 80.
9. Luitse M. J., Biessels G. J., Rutten G. E., Kappelle L. J. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke // Lancet. — Neurol. — 2012. — Vol. 11(3). — P. 261—271.

10. Ohira T., Shahar E., Chambless L. E. et al. Risk factors for ischemic stroke subtypes: the Atherosclerosis Risk in Communities study // *Stroke*. — 2006. — Vol. 37 (10). — P. 2493—2498.
11. Roriz-Cruz M., Rosset I. et al. Cognitive impairment and frontal-subcortical geriatric syndrome are associated with metabolic syndrome in a stroke-free population // *Neurobiol. Aging*. — 2007. — Vol. 28 (11). — P. 1723—1736.
12. Sachdev P. S., Brodaty H. et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* — 2006. — Vol. 21 (5—6). — P. 275—283.
13. Sarwar N., Gao P., Seshasai S. R. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // *Lancet*. — 2010. — Vol. 375 (9733). — P. 2215—2222.
14. Skibska B., Goraca A. The protective effect of lipoic acid on selected cardiovascular diseases caused by age-related oxidative stress // *Oxid. Med. Cell. Longev.* — 2015. — Vol. 2015. — P. 313021.
15. Zhao R. R., Xu F. et al. Effects of alpha-lipoic acid on spatial learning and memory, oxidative stress, and central cholinergic system in a rat model of vascular dementia // *Neurosci. Lett.* — 2015. — P. 113—119.

Л. В. ПАНТЕЛЕЕНКО¹, Н. В. БОЙЧЕНКО², С. Р. ПЕЛЕШОК²

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

²Киевская городская клиническая больница № 3

Возможности использования тиоктовой кислоты в терапии ишемического инсульта на фоне сахарного диабета

Цель — оценить влияние комплексной терапии с применением тиоктовой кислоты в острый и ранний восстановительный период ишемического инсульта (ИИ) на фоне сахарного диабета (СД) на физическое восстановление и когнитивные функции больных через 3 мес после возникновения ИИ.

Материалы и методы. Обследованы 82 больных (43 мужчины и 39 женщин) с острым ИИ на фоне СД в возрасте 66—84 года (средний возраст — $(71,9 \pm 9,9)$ года), которых случайным образом распределили на две группы: первая — 38 больных, которые дополнительно к базисной терапии получали тиоктовую (α -липоевую) кислоту (ТК), вторая — 44 больных, которые получали только базисную терапию. Группу контроля составили 22 пациента с ИИ без нарушения углеводного обмена, которые получали базисную терапию. Проведено комплексное клиничко-неврологическое обследование. Диагноз верифицировали с помощью магнитно-резонансной томографии головного мозга. Оценку по шкале NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) проводили в 1-е, на 7-е и 14-е сутки заболевания. Функциональный статус определяли по индексу Бартел на 14-е и 90-е сутки, степень когнитивных нарушений по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination) — в 1-е, на 14-е и 90-е сутки.

Результаты. Использование ТК в комплексной терапии ИИ по сравнению с традиционной терапией способствовало лучшему функциональному восстановлению больных и увеличению доли пациентов, которые не нуждались в посторонней помощи в повседневной активности. Терапия с применением ТК способствовала предупреждению развития постинсультных когнитивных нарушений и улучшала когнитивные функции у пациентов с ИИ на фоне СД в ранний восстановительный период. Через 3 мес после ИИ в 1-й группе наблюдали положительную динамику оценки когнитивных функций по шкале MMSE со статистически значимым ($p < 0,05$) увеличением среднего балла по сравнению со 2-й и контрольной группой, тогда как в этих группах — лишь незначительное улучшение оценки когнитивного статуса по шкале MMSE.

Выводы. Применение в острый и ранний восстановительный период ИИ комплексной терапии с использованием ТК улучшает функциональное восстановление и когнитивные функции больных с инсультом средней степени тяжести на фоне СД через 3 мес после перенесенного заболевания по сравнению с традиционной терапией. Использование ТК в комплексной терапии ИИ у больных СД является целесообразным для повышения эффективности лечения, улучшения результатов реабилитации и увеличения доли функционально независимых в повседневной активности пациентов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, сахарный диабет, функциональное восстановление, когнитивный статус, тиоктовая кислота.

L. V. PANTELEIENKO¹, N. V. BOYCHENKO², S. R. PELESHOK²

¹O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Kyiv City Clinical Hospital N 3

Potential use of thioctic acid in the therapy of ischemic stroke in patients with pre-existing diabetes mellitus

Objective — to evaluate effectiveness of thioctic acid as a part of integrated therapy of ischemic stroke (IS) in patients with pre-existing diabetes mellitus (DM) on physical recovery and cognitive functions in three months after the onset.

Methods and subjects. 82 patients (66—84 years old) with acute IS and pre-existing DM were randomized into two groups — Thioctic and Standard. 38 patients of Thioctic group received thioctic (alpha lipoic) acid (TA) and

standard IS therapy. 44 patients from Standard group received only standard IS therapy. The Control group contained 22 patients with IS and no carbohydrate metabolism disorders (received only standard IS therapy). The severity of IS in all three groups was moderate. Therapy continued through early IS recovery period. All patients underwent comprehensive clinical and neurological examination. The IS diagnosis was verified with cerebral MRI. Scoring by National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was performed on days 1, 7 and 14 from the IS onset. The functional status of patients was determined by the Barthel index on days 14 and 90. The degree of cognitive impairment on the Mini-Mental State Examination (MMSE) scale was assessed on days 1, 14 and 90.

Results. TA as a part of integrated therapy for IS improves functional recovery of patients as well as increases the number of patients who are independent in the daily life activity. In the early recovery period, TA helps preventing the development of post-stroke cognitive impairment and improves cognitive functions. In three months after the IS onset, TA improves cognitive functions (MMSE score significantly higher in Thioctic Group vs. Standard Group and Control, $p < 0.05$) since those groups demonstrated minor cognitive improvement according to MMSE.

Conclusions. Use of TA in acute and early recovery periods of moderate-severity IS improves functional recovery and cognitive functions in patients with IS and pre-existing DM in 3 months after onset (as compared to standard IS therapy). TA increases treatment effectiveness, improves the results of rehabilitation and increases the number of patients who are independent in the daily life activities. Further study of TA impact on cognitive status of IS patients with pre-existing DM is recommended.

Key words: ischemic stroke, diabetes mellitus, functional recovery, cognitive status, thioctic acid.



В. І. ЦИМБАЛЮК^{1,2}, В. В. МЕДВЕДЕВ²,
Ю. Ю. СЕНЧИК³, Н. Г. ДРАГУНЦОВА¹

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

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

³ Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги

Порівняльний аналіз динаміки спастичності паретичної кінцівки щура на тлі травми спинного мозку, алотрансплантації тканини зрілої нюхової цибулини та фетального мозочка

Мета — порівняти динаміку рівня спастичності паретичної кінцівки на тлі однобічного перетину спинного мозку зрілого щура, трансплантації тканини нюхової цибулини (ТНЦ) та фетального мозочка (ТФМ).

Матеріали і методи. Як первинні використано дані, отримані у попередніх дослідженнях (В. І. Цимбалюк, та співавт., 2016, 2017). Тварини — білі безпородні щури-самці (вік — 5,5 міс, маса тіла — 300 г). Експериментальні групи: «ЛПП» — лівобічний половинний перетин (ЛПП) спинного мозку на рівні Т11 (n = 16), «ТНЦ» — ЛПП + негайна гомотопічна ТНЦ (n = 34), «ТФМ» — ЛПП + негайна гомотопічна ТФМ (n = 15). Моніторинг показника спастичності (ПС) паретичної кінцівки проводили з використанням шкали Ashworth. Розраховували щотижневий приріст ПС ($V_{ПС}$), прискорення приросту спастичності.

Результати. Протягом першого місяця спостереження значення ПС у групі ТФМ були максимальними, статистично значущо вищими були значення в групах ЛПП (протягом 1—3-го тижня) і ТНЦ (протягом 1—6-го тижня). У групі ТНЦ значення ПС статистично значущо були меншими, ніж у групі ЛПП на 2-му тижні. Найбільшу відмінність у динаміці ПС спостерігали протягом першого (більшим було значення $V_{ПС}$ у групі ТФМ) та другого (більшим було значення $V_{ПС}$ у групі ЛПП) тижня. Починаючи з 2-го тижня експерименту, статистично значущої різниці щодо динаміки ПС між групами ТНЦ і ТФМ при прямому порівнянні $V_{ПС}$ не виявлено.

Висновки. Трансплантація тканини, яка містить попередники глутаматергічних (тканина ФМ) або ГАМК-ергічних (тканина зрілої НЦ) нейронів, у зону травми спинного мозку чинить протилежний вплив на формування посттравматичної спастичності, що підтверджує припущення щодо ролі зазначених медіаторних систем у формуванні цього ускладнення хребетно-спинномозкової травми.

Ключові слова: травма спинного мозку, посттравматична спастичність, трансплантація тканини нюхової цибулини, трансплантація тканини фетального мозочка, приріст та прискорення приросту спастичності, динамічний аналіз.

Синдром спастичності, характерний для більшості випадків хребетно-спинномозкової травми [11, 16], — це ускладнення, яке суттєво погіршує якість життя пацієнтів [18, 22]. Нівелювання спінального шоку супроводжується сегментарною глутамат-опосередкованою гіперрефлексією [9], котра поступово трансформується у спастичність, за-

лежну від автогенної активності нерередагованих форм серотонінових та норадреналінових рецепторів мотонейронів [7]. Попри переважання у літературі серотонінергічної гіпотези формування спастичності при спінальній травмі [7, 8], цей механізм є визначальним лише у проміжний та віддалений період травми [7, 8, 14, 19, 21]. Роль глутаматергічної та ГАМК-ергічної систем на ранніх етапах формування спастичності вивчено недостатньо.

© В. І. Цимбалюк, В. В. Медведєв, Ю. Ю. Сенчик, Н. Г. Драгунцова, 2017

Зріла нюхова цибулина (НЦ) ссавців містить нейрогенні прогенітори та прекурсори, комітовані на розвиток переважно у ГАМК-ергічні нейрони [10, 12, 13, 20], фетальний мозочок (ФМ) на завершальній стадії гестації — прекурсори та прогенітори, комітовані на розвиток у глутаматергічні нейрони [15, 17]. Ми використали оригінальний метод порівняльного аналізу впливу трансплантації тканин обох зазначених ділянок мозку на перебіг спастичності після половинного поперечного перетину спинного мозку щура.

Мета роботи — порівняти динаміку рівня спастичності паретичної кінцівки на тлі однобічного перетину спинного мозку зрілого щура, трансплантації тканини нюхової цибулини та фетального мозочка.

Матеріали і методи

Як первинні використано дані, отримані у попередніх дослідженнях [2, 3, 6], проведених з дотриманням чинних норм біоетики на білих безплідних щурах-самцях (вік — 5,5 міс, маса тіла — 300 г) з віварію ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України». Експериментальні групи: «ЛПП» — лівобічний половинний перетин (ЛПП) спинного мозку (n = 16), «ТТНЦ» — ЛПП + негайна гомотопічна трансплантація тканини нюхової цибулини (ТТНЦ; n = 34), «ТТФМ» — ЛПП + негайна гомотопічна трансплантація тканини фетального мозочка (ТТФМ; n = 15). Оперативні втручання здійснювали в умовах загального знеболювання тварини [4]. Протокол виконання ЛПП передбачав ламінектомію на рівні Т11, перетин лівої половини спинного мозку та контроль повноти перетину [4]. Трансплантацію фрагмента тканини здійснювали у рану спинного мозку одразу після моделювання ЛПП. Тканину НЦ отримували після забиття тварини шляхом передозування наркотичних засобів [5], тканину ФМ отримували у плодів глибоко анестезованих самок на 18-ту добу гестації [1]. Операційну рану пошарово зашивали, застосовували системну антибактеріальну (біцилін-5, «Київмедпрепарат») і протизапальну (дексаметазон, КРКА, Словенія) терапію у звичайних дозах [4].

Показник спастичності (ПС) задньої іпсилатеральної щодо зони травми кінцівки оцінювали за шкалою Ashworth [3, 6]. З огляду на асинхронність визначення ПС в окремих когортах в експериментальних групах у дослідженні використано стандартизовану часову шкалу відображення результатів: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 20 та 24-й тижень загального періоду спостереження. Приведення індивідуальних результатів моніторингу ПС до зазначеної часової шкали здійснено шляхом квазілінійної рандомізованої інтерполяції за алгоритмом ковзного середнього. Відсутність суттєвого впливу використаного алгоритму на динаміку та внутрішньогруповий розподіл значень ПС з'ясовано в окремо-

му дослідженні з використанням релевантних методів статистичного аналізу.

Протягом перших 2 міс спостереження щотижневий приріст ПС (швидкість зміни ПС з точністю до одного тижня згідно із стандартизованою часовою шкалою) визначали за формулою:

$$\{V_{\text{ПС}}\}_n = \text{ПС}_n - \text{ПС}_{n-1},$$

де n — тиждень спостереження.

Аналогічно обчислювали прискорення приросту ПС ($a_{\text{ПС}}$). Розрахунок здійснювали автоматично за допомогою програмного пакета Statistica 10.0, умовно приймаючи значення ПС, $V_{\text{ПС}}$ і $a_{\text{ПС}}$ одразу ж після виходу тварини зі стану наркотичного сну рівним нулю (стан спінального шоку).

Починаючи з 3-го місяця, щотижневий приріст та прискорення приросту обраховували за формулою:

$$\{V_{\text{ПС}}\}_n = \frac{\text{ПС}_n - \text{ПС}_{n-1}}{4},$$

де n — місяць спостереження.

Для порівняльної оцінки середніх у групах значень досліджуваних показників використовували непараметричний U-тест Манна—Уїтні. В усіх випадках припущення щодо статистичної значущості отриманого результату вважали правильним, якщо ймовірність нульової гіпотези була меншою ніж 0,05 ($p < 0,05$). Дані наведено у вигляді $M \pm m$, де M — середнє арифметичне значення величини, m — стандартна похибка середнього значення.

Результати та обговорення

Статистично значущу різницю показників ПС у групах ТТНЦ і ТТФМ виявлено на 1—6-му тижні спостереження ($p < 0,04$) на користь групи ТТФМ (рис. 1), у групах ТТНЦ та ЛПП — на 2-му тижні ($p = 0,004$ на користь групи ЛПП), у групах ТТФМ і ЛПП — на 1—3-му тижні ($p < 0,05$; на користь групи ТТФМ).

У групі ЛПП для $V_{\text{ПС}}$ характерна 3-фазна динаміка з максимумами на 2, 4 та 7-му тижні спостереження (рис. 2, 3). Динаміка $a_{\text{ПС}}$ відповідала вияв-

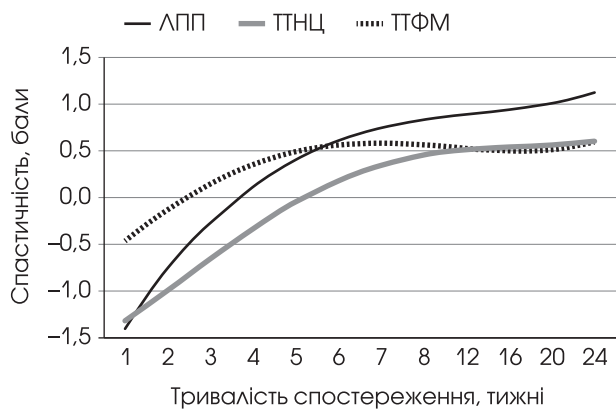


Рис. 1. Поліномальна апроксимація результатів моніторингу показника спастичності паретичної кінцівки впродовж експерименту (за шкалою Ashworth). Міра полінома — 4

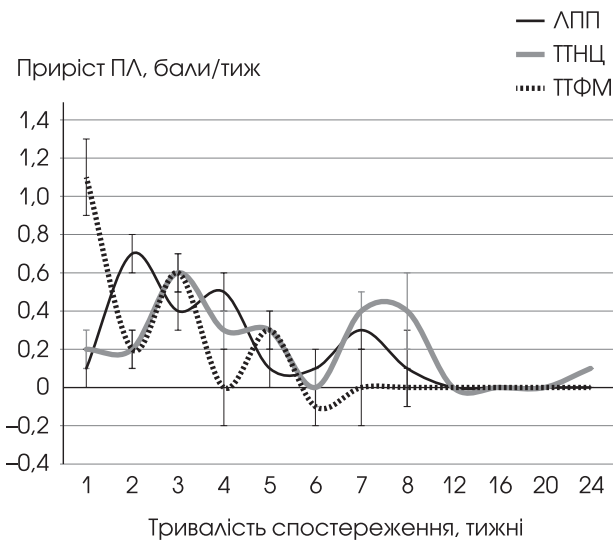


Рис. 2. Приріст показника спастичності паретичної кінцівки протягом загального періоду спостереження

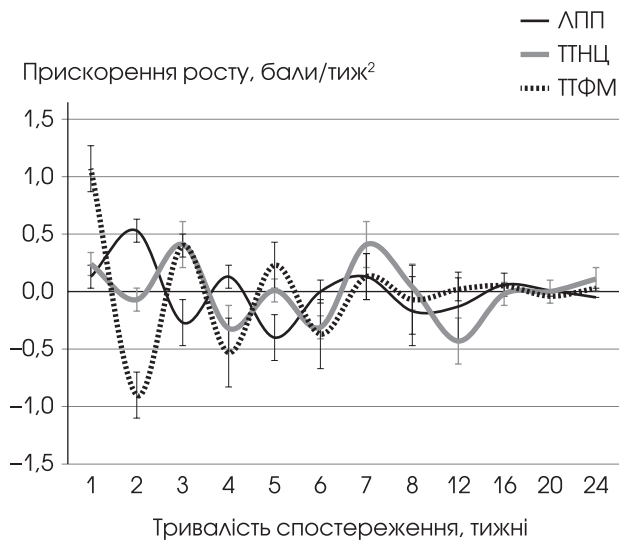


Рис. 3. Прискорення приросту показника спастичності паретичної кінцівки протягом загального періоду спостереження

лений для V_{PC} : значення на 2, 4 та 7-й тиждень становили $(0,53 \pm 0,1)$, $(0,13 \pm 0,1)$ та $(0,13 \pm 0,2)$ бала/тиж². Амплітуда коливань протягом періоду спостереження поступово зменшувалася, період — збільшувався.

У групі ТТНЦ V_{PC} набувала додатних значень на 1—5, 7—8 та 24-й тиждень $((0,2 \pm 0,1)–(0,6 \pm 0,1)$ бала/тиж), від’ємні значення показника не виявлено. Для a_{PC} відзначено максимуми на 1, 3, 5, 7 та 24-й тиждень (відповідно $(2,4 \pm 0,1)$, $(0,4 \pm 0,2)$, $(0,01 \pm 0,1)$, $(0,4 \pm 0,2)$ і $(0,11 \pm 0,1)$ бала/тиж²), фазні зміни показника у період 2—4-й та 6—8-й тиждень були рівновеликими. Статистично значущу відмінність значень V_{PC} від показників групи ЛПП виявлено на 2-й ($p=0,002$) та 3-й тиждень ($p=0,017$). Статистично значущі зміни ПС реєстрували на 2—5, 7—8 і 20—24-й тиждень [6].

У групі ТТФМ максимуми V_{PC} та a_{PC} зафіксували на 1, 3, 5 і 7-й тиждень та протягом 4—6-го місяця, мінімуми — на 2, 4, 6 і 8-й тиждень та впродовж 5-го місяця. Статистично значущу відмінність значення V_{PC} щодо показника групи ЛПП відзначено протягом 1-го місяця ($p < 0,035$), щодо групи ТТНЦ — на 1-й і 3-й тиждень ($p < 0,004$). Статистично значущі зміни ПС зареєстрували лише на 3-й тиждень спостереження [2].

Найбільшу відмінність у динаміці ПС між досліджуваними групами спостерігали протягом 1-го (більшим було значення V_{PC} у групі ТТФМ) та 2-го (більшим було значення V_{PC} у групі ЛПП) тижня. Протягом 2—4-го, меншою мірою — 5—6-го тиж-

ня спостереження приріст ПС у групах ТТНЦ і ТТФМ був практично рівновеликим (див. рис. 1 та 2). Фактичну, але статистично незначущу відмінність динаміки ПС у цих двох групах зафіксували протягом 7—8-го тижня (див. рис. 2), що зумовило існування у подальшому характерного горизонтального тренду ПС в обох групах до кінця експерименту (див. рис. 1).

Загалом отримані результати свідчать, що ключові особливості динаміки спастичності паретичної кінцівки у групах ТТНЦ і ТТФМ формувалися протягом 1-го тижня експерименту і, на нашу думку, можуть бути пояснені медіаторним глутаматергічним (ТТФМ; проспастичний вплив) та ГАМК-ергічним (ТТНЦ; антиспастичний вплив) ефектом клітин трансплантатів. З огляду на це, на ранньому етапі формування посттравматичної спастичності глутаматергічна система спинного мозку може зумовити, а ГАМК-ергічна — обмежити розвиток цього розладу.

Висновки

Трансплантація тканини, яка містить поперемішані глутаматергічних (тканина фетального мозочка) або ГАМК-ергічних (тканина зрілої нюхової цибулини) нейронів, у зону травми спинного мозку чинить протилежний вплив на формування посттравматичної спастичності (відповідно стимулювальний та пригнічувальний), що підтверджує припущення щодо ролі зазначених медіаторних систем у формуванні цього ускладнення хреботно-спинно-мозкової травми.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — В. Ц., В. М.; оперативні втручання — В. М., Ю. С.; моніторинг рухової функції, первинна обробка цифрових даних, інтерпретація отриманих результатів, написання тексту та редактування — В. М.; статистичне опрацювання даних — Н. Д.

Література

1. Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю., Драгунцова Н. Г. та ін. Вплив трансплантації тканини фетального мозочка на відновлення локомоторної функції задньої кінцівки при травмі спинного мозку у щура // Клітинна та органна трансплантологія. — 2016. — № 4 (2). — С. 168—174.
2. Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю., Татарчук М. М. та ін. Вплив трансплантації тканини фетального мозочка на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому при експериментальній травмі спинного мозку у щурів // Клітинна та органна трансплантологія. — 2017. — Т. 5, № 1. — С. 44—49.
3. Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Грідіна Н. Я. та ін. Модель поперекового пересічення половини спинного мозку. Ч. II. Стан нервово-м'язового апарату, синдром посттравматичної спастичності та хронічний больовий синдром // Укр. неврол. журн. — 2016. — № 3. — С. 9—17.
4. Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Семенова В. М. та ін. Модель пересічення половини поперекового спинного мозку. Ч. I. Технічні, патоморфологічні та клініко-експериментальні особливості // Укр. нейрохір. журн. — 2016. — № 2. — С. 18—27.
5. Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. та ін. Вплив трансплантації тканини нюхової цибулини на перебіг регенераційного процесу при травмі спинного мозку в експерименті // Укр. неврол. журн. — 2016. — № 3. — С. 59—65.
6. Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. та ін. Вплив трансплантації тканини нюхової цибулини на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому при травмі спинного мозку в експерименті // Укр. неврол. журн. — 2016. — № 4. — С. 59—66.
7. D'Amico J. M., Condliffe E. G., Martins K. J. et al. Recovery of neuronal and network excitability after spinal cord injury and implications for spasticity // Front Int Neurosci [Internet]. 2014 May 12 [cited 2017 Aug 30]. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnint.2014.00036/full>.
8. Di Narzo A. F., Kozlenkov A., Ge Y. et al. Decrease of mRNA editing after spinal cord injury is caused by down-regulation of ADAR2 that is triggered by inflammatory response // Sci Rep [Internet]. 2015. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep12615>.
9. Ditunno J. F., Little J. W., Tessler A., Burns A. S. Spinal shock revisited: a four-phase model // Spinal Cord. — 2004. — Vol. 42 (7). — P. 383—395. doi: 10.1038/sj.sc.3101603.
10. Gengatharan A., Bammann R. R., Saghatelian A. The role of astrocytes in the generation, migration, and integration of new neurons in the adult olfactory bulb // Front Neurosci [Internet]. 2016 Apr 5 [cited 2016 Aug 21]. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2016.00149/full>.
11. Holtz K. A., Lipson R., Noonan V. K. et al. The prevalence and effect of problematic spasticity following traumatic spinal cord injury // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 2017. — Vol. 98 (6). — P. 1132—1138.
12. Imai T. Construction of functional neuronal circuitry in the olfactory bulb // Semin. Cell. Develop. Biol. — 2014. — Vol. 35. — P. 180—188. doi:
13. Kosaka T., Kosaka K. Neuronal organization of the main olfactory bulb revisited // Anat. Sci. Int. — 2016. — Vol. 91 (2). — P. 115—127.
14. Li Y., Bennet D. J. Persistent sodium and calcium currents cause plateau potentials in motoneurons of chronic spinal rats // J Neu
15. Ma M., Wu W., Li Q. et al. N-myc is a key switch regulating the proliferation cycle of postnatal cerebellar granule cell progenitors // Sci Rep. [Internet]. 2015 Aug 4 [cited 2016 Aug 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4523855/>. doi: 10.1038/srep12740.
16. Malhotra S., Pandyan A. D., Day C. R. et al. Spasticity, an impairment that is poorly defined and poorly measured // Clin Rehabil. — 2009. — Vol. 23 (7). — P. 651—658.
17. Marzban H., Del Bigio M. R., Alizadeh J. et al. Cellular commitment in the developing cerebellum // Front Cell Neurosci. [Internet]. 2015 Jan 12 [cited 2016 Aug 21]. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2014.00450/full>.
18. Milinik K., Young C. A., Trajectories of Outcome in Neurological Conditions (TONIC) study. Systematic review of the influence of spasticity on quality of life in adults with chronic neurological conditions // Disabil. Rehabil. — 2016. — Vol. 38 (15). — P. 1431—1414.
19. Murray K. C., Nakae A., Stephens M. J. et al. Recovery of motoneuron and locomotor function after spinal cord injury depends on constitutive activity in 5-HT2C receptors // Nat. Med. — 2010. — Vol. 16 (6). — P. 694—700. doi: 10.1038/nm.2160.
20. Nagayama S., Homma R., Imamura F. Neuronal organization of olfactory bulb circuits // Front Neural Circuits [Internet]. 2014 Sep 3 [cited 2016 Aug 21]. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncir.2014.00098/full>.
21. Ren L. Q., Wienecke J., Chen M. et al. The time course of serotonin 2C receptor expression after spinal transection of rats: an immunohistochemical study // Neuroscience. — 2013. — Vol. 236. — P. 31—46. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.12.063.
22. Westerkam D., Saunders L. L., Krause J. S. Association of spasticity and life satisfaction after spinal cord injury // Spinal Cord. — 2011. — Vol. 49 (9). — P. 990—994.

В. І. ЦЫМБАЛЮК^{1,2}, В. В. МЕДВЕДЕВ², Ю. Ю. СЕНЧИК³, Н. Г. ДРАГУНЦОВА¹

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

²Національний медичний університет імені А. А. Богомольця, Київ

³Київська городська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги

Сравнительный анализ динамики спастичности паретической конечности крысы на фоне травмы спинного мозга, аллотрансплантации ткани зрелой обонятельной луковицы и фетального мозжечка

Цель — сравнить динамику спастичности паретической конечности на фоне одностороннего пересечения спинного мозга зрелой крысы, трансплантации ткани обонятельной луковицы (ТЛОЛ) и фетального мозжечка (ТФМ).

Материалы и методы. В качестве первичных использовали данные, полученные в предыдущих исследованиях (В. И. Цымбалюк и соавт. 2016, 2017). Животные — белые беспородные крысы-самцы (возраст — 5,5 мес, масса тела — 300 г). Экспериментальные группы: «ЛПП» — левостороннее половинное пересечение (ЛПП) спинного мозга на уровне T11 (n = 16), «ТЛОЛ» — ЛПП + немедленная гомотопическая ТЛОЛ (n = 34), «ТФМ» — ЛПП + немедленная гомотопическая ТФМ (n = 15). Мониторинг показателя спастичности (ПС) паретической конечности проводили с использованием шкалы Ashworth. Рассчитывали еженедельный прирост ПС (V_{ПС}), ускорение прироста спастичности.

Результаты. В течение первого месяца наблюдения значения ПС в группе ТФМ были максимальными, статистически значимо большими были значения в группах ЛПП (в течение 1—3-й недели) и ТЛОЛ (в течение

1—6-й тижні). В групі ТПОЛ значення ПС були суттєво менше, ніж в групі ЛПП на 2-ю тижню. Найбільше відхилення динаміки ПС спостерігали в період першої (більшим було значення $V_{ПС}$ в групі ТПФМ) і другої (більшим було значення $V_{ПС}$ в групі ЛПП) тижнів. Починаючи з 2-го тижня експерименту, статистично значимі відмінності в динаміці ПС між групами ТПОЛ і ТПФМ при прямому порівнянні $V_{ПС}$ не виявлені.

Висновки. Трансплантація тканини, що містить предшественники глутаматергічних (ткань ФМ) або ГАМК-ергічних (ткань зримої ОЛ) нейронів, в зону травми спинного мозку викликає протилежний вплив на формування посттравматичної спастичності, що підтверджує припущення про ролі упом'янутих медіаторних систем в формуванні цього ускладнення позвоночно-спинномозгової травми.

Ключові слова: травма спинного мозку, посттравматична спастичність, трансплантація тканини об'єктної лувки, трансплантація тканини фетального мозочка, приріст і прискорення приросту спастичності, динамічний аналіз.

V. I. TSYMBALIUK^{1,2}, V. V. MEDVEDIEV², Yu. Yu. SENCHYK³, N. G. DRAGUNTSOVA¹

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

²O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

³Kyiv City Clinical Emergency Hospital

Comparative analysis of the rat's paretic limb spasticity against the background of spinal cord injury, adult olfactory bulb and fetal cerebellum tissue allotransplantation

Objective — to compare dynamics of the paretic limb spasticity level after spinal cord hemisection, adult olfactory bulb tissue transplantation (OBTT) and fetal cerebellum tissue transplantation (FCTT).

Methods and subjects. The empirical material obtained in a number of previous studies was used as the primary data (V.I. Tsymbaliuk et al., 2016, 2017). Animals — white male rats (5.5 months, 300 g; 1 month, 50 g). Experimental groups: LSH — spinal cord left-side hemisection (LSH) at the T11 level (n = 16); OBTT — LSH + immediate homotopic OBTT (n = 34); FCTT — LSH + immediate homotopic FCTT (n = 15). Monitoring of the spasticity index (SI) was performed by Ashworth scale. SI weekly gain (V_{SI}), gain acceleration calculation, as well as statistical analysis were performed within the software package Statistica 10.0.

Results. During the first month of observation, the values of SI in the FCTT group were maximal, reliably prevailed SI value of the LSH (during the 1—3rd week) and OBTT (during the 1—6th week) group. The SI values of the FCTT group were significantly lower than the value of the LSH group at the 2nd week of observation. The most significant difference in the dynamics of the SI was observed during the first (the value of V_{SI} of the FCTT group prevailed) and second (the value of V_{SI} of the LSH group prevailed) week. Since the 2nd week of the experiment, the significant differences in the dynamics of the SI in direct comparison of the FCTT and OBTT group V_{SI} were not detected.

Conclusions. The transplantation of the tissue containing precursors of glutamatergic (fetal cerebellar tissue) or GABA-ergic (adult olfactory bulb tissue) neurons into the spinal cord trauma area has the opposite effect, which confirms the assumption regarding the role of these mediator systems in the spasticity formation.

Key words: spinal cord injury, posttraumatic spasticity, adult olfactory bulb tissue transplantation, fetal cerebellum tissue transplantation, gain of motor function and gain acceleration, dynamic analysis.

At the suggestion of DM, PhD, Professor Viktoriia Gryb, the Head of the Department of Neurology and Neurosurgery at the Ivano-Frankivsk Medical University, and the assistant of the Department, neurosurgeon Vyacheslav Botyev, the selection of neurological tests from the Bank of European and American tests to obtain a neurologist license in Europe and the USA are published. They have been included in the examination questions at the 9th European Neurological Exam in Amsterdam, 23 June 2017.

We hope that such publications will be interesting and useful for practicing neurologists.

European Board Examination in Neurology Variants of questions with answers

Illustrations for some questions are placed on page 43.

1. A 45-year-old man presents to the emergency room with 1 day of headache and several hours of left arm heaviness. He notes that he fell off a ladder and hurt his neck the day before. In completing a full neurological examination, the emergency room physician additionally notes the abnormality shown here (see page 43).

Which of the following is the most likely test to demonstrate the etiology of the patient's symptoms?

- A. Chest X-ray
- B. Edrophonium test
- C. Electroencephalography
- D. Magnetic resonance angiography of the neck
- E. Magnetic resonance imaging of the brain

2. Which of the following is the most common cause of early-onset autosomal-dominant Alzheimer disease?

- A. ApoE4
- B. SEPT9
- C. Presenilin 1
- D. Presenilin 2
- E. Amyloid precursor protein

3. A patient presents to the emergency department with acute horizontal binocular diplopia and left hemiparesis. Examination reveals mild ptosis and mydriasis on the right, as well as weakness of the medial rectus, superior rectus, inferior rectus, and inferior oblique muscles on the right.

Which of the following is the most likely location of this stroke?

- A. Angular gyrus
- B. Medial medulla
- C. Lateral medulla
- D. Cerebral peduncle
- E. Midbrain tegmentum

4. A 23-year-old woman enjoys playing golf on the weekends with her friends. However, for the last months she has not wanted to go, creating various excuses. She is frequently tearful, and her boyfriend often finds her crying in bed wishing she were dead. Also in the last month, her appetite has decreased, and she feels as if she has no energy. Her boyfriend states that she had a similar episode about 6 months ago.

Which of the following diagnoses best applies in this case?

- A. Bipolar 2 disorder
- B. Dysthymic disorder
- C. Major depressive episode
- D. Major depressive disorder
- E. Seasonal affective disorder

5. Which portion of the circuit of Papez is injured in Korsakoff syndrome?

- A. Fornix
- B. Hippocampus
- C. Entorhinal cortex
- D. Mammillary bodies
- E. Anterior thalamic nucleus

Illustrations for European Board Examination in Neurology

Number of picture corresponds to the number of question

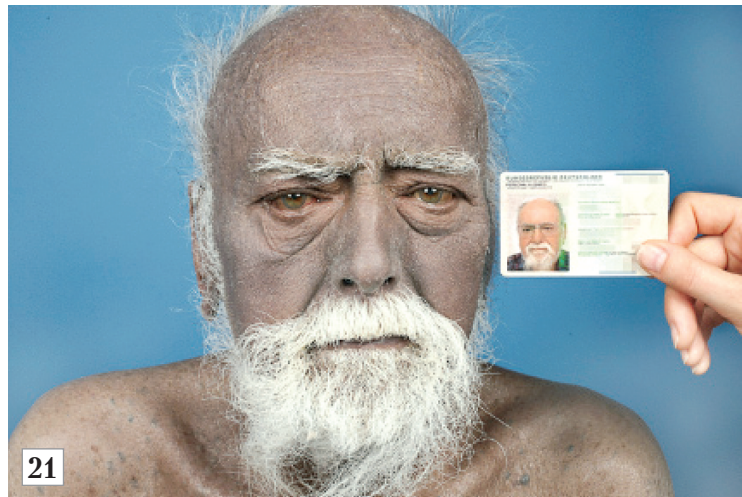
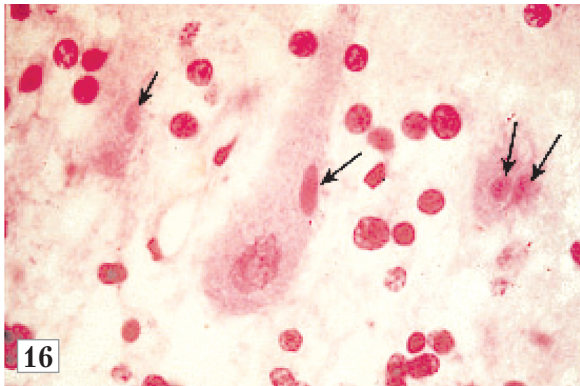
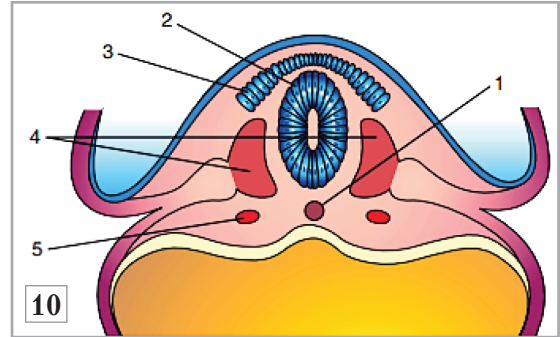
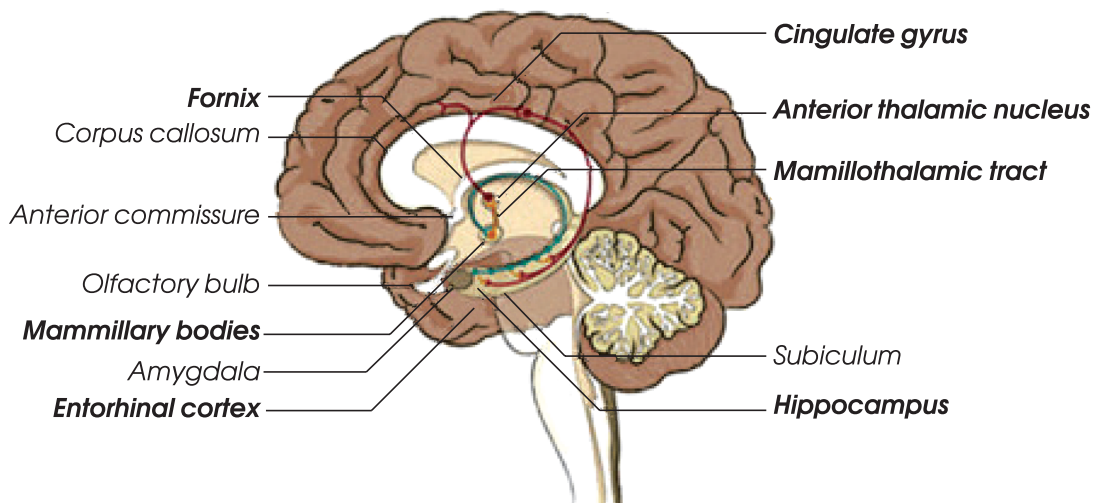
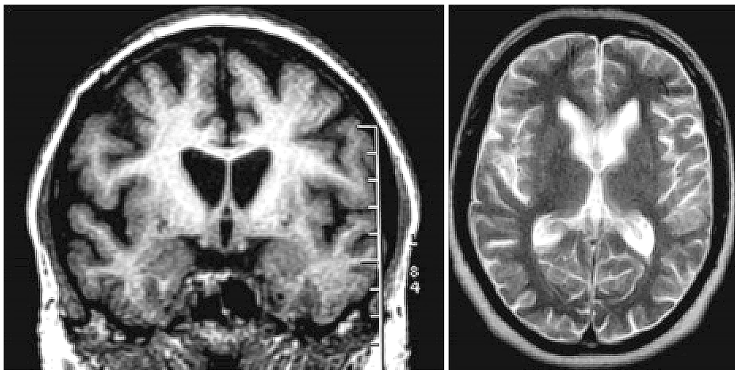


Illustration for answer 5 (The components of the Papez circuit are in bold font)



6. Which of the following is an example of availability bias?
- Recent missed diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) leads to ALS diagnosis in a second patient
 - Assuming a patient has ALS and not changing diagnoses despite contrary information
 - Finding fasciculations on electromyogram confirming suspicion of ALS
 - Concluding a diagnosis of ALS without any testing
 - Treating a patient with a prior diagnosis of ALS without confirming the diagnosis
7. Which of the following is a direct thrombin inhibitor?
- Apixaban
 - Cilostazol
 - Dabigatran
 - Ticlopidine
 - Rivaroxaban
8. Which part of the autonomic nervous system and which neurotransmitter are responsible for activation of sweat glands?
- Postganglionic sympathetic fibers and norepinephrine
 - Postganglionic sympathetic fibers and acetylcholine
 - Postganglionic parasympathetic fibers and norepinephrine
 - Preganglionic parasympathetic fibers and acetylcholine
 - Preganglionic sympathetic fibers and epinephrine
9. The Wisconsin Card Sorting Test is helpful in determining functional abnormalities in which domain of cognitive function?
- Language
 - Intelligence
 - Executive function
 - Declarative memory
 - Visuospatial function
10. In the image (see page 43), a coronal cross-section of a developing fetal nervous system is shown at around day 25. Which of the following structures is represented by the number 1?
- Somites
 - Notochord
 - Neural tube
 - Neural crest
 - Neural plate
11. A 33-year-old woman presents with an inability to sit still and difficulty sleeping, which have developed gradually over 3 years. On examination, there are subtle choreiform movements involving both the trunk and the distal upper extremities. She also has delayed initiation of saccades, as well as tongue impersistence. She is adopted, but knows that her mother committed suicide after years of abusing drugs. Her magnetic resonance image (MRI) is shown. What is the most likely diagnosis?



- Stroke
- Sydenham chorea
- Huntington disease
- Cocaine intoxication
- Anti-N-methyl-D-aspartate (anti-NMDA) encephalitis

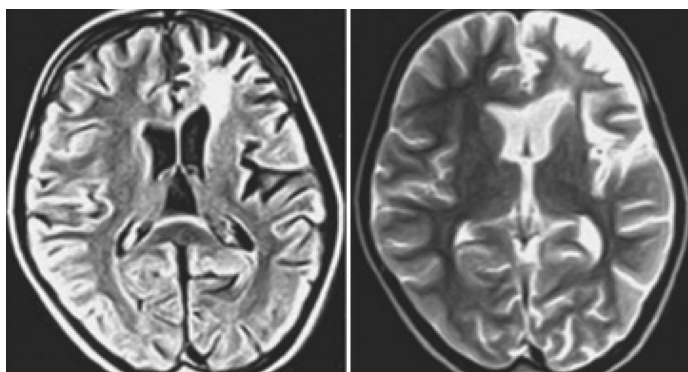
12. A 42-year-old male presents with memory loss over the last several months. He notes antecedent arthralgia, low-grade fevers, skin hyperpigmentation, and frequent diarrhea. On examination he has mild rigidity in his upper extremities, and concurrent slow pendular movements of the eyes and contraction of the masseter. Which of the following is the most likely diagnosis?

- A. Neurosyphilis
- B. Wilson disease
- C. Whipple disease
- D. Early-onset Alzheimer disease
- E. Human immunodeficiency virus dementia

13. A 17-year-old male presents to your office for evaluation of excessive sleepiness. He falls asleep frequently in class and even fell asleep while giving a speech in class. His mother notes that when he is angry, he will drop objects or become «weak in the knees». He will frequently wake in the morning but be unable to move or speak for 3 minutes before he can get out of bed. Which of the following would be seen in this condition?

- A. Sleep latency of 20 minutes
- B. Apnea-Hypopnea Index (AHI) of 15
- C. Low cerebrospinal fluid hypocretin level
- D. Frequently associated with hyperphagia and hypersexuality
- E. Electroencephalogram (EEG) with continuous slow wave and spikes during sleep

14. A 6-year-old girl presents with involuntary jerking movements of her right arm. She had several episodes of this that would last for hours before stopping spontaneously. In the last 2 weeks, the patient's mother has noted that she seems unaware during parts of these episodes and may have had shaking in her right leg and right side of her face. Her speech has been regressing. Electroencephalogram reveals left hemispheric spikes. A magnetic resonance image (MRI) of her brain is shown. Which of the following is the best treatment for this condition?



- A. Valproic acid
- B. Carbamazepine
- C. Hemispherectomy
- D. Vagal nerve stimulator
- E. Intravenous (IV) immunoglobulin

15. Spelling «world» backward in a mental status examination most closely tests which of the following?

- A. Memory
- B. Attention
- C. Abstraction
- D. Concentration
- E. Executive function

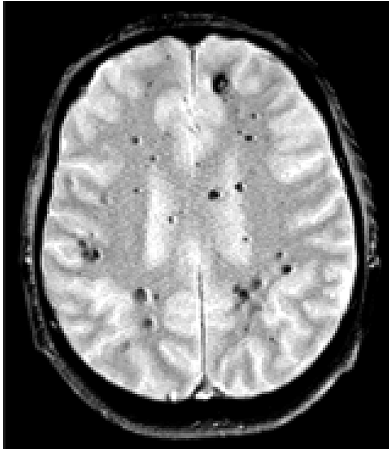
16. After a bat bite, a rural farmer suffers from flu-like symptoms. Over the following days he develops diffuse weakness and confusion and is dead within 1 month. The following image (see page 43) was taken from autopsy. What is the name of the pathognomonic findings indicated by the arrows?

- A. Negri bodies
- B. Cowdry type A
- C. Cowdry type B
- D. Rosenthal fiber
- E. Howell-Jolly bodies

17. Which of the following is least likely to improve multiple sclerosis–related fatigue?

- A. Pemoline
- B. Modafinil
- C. Memantine
- D. Amantadine
- E. Dalfampridine

18. A 59-year-old previously healthy man presented with progressively worsening headaches and bluish nodular skin lesions. Fast-field echo MRI image of the brain showed this finding. What is the diagnosis?



- A. Cerebral vasculitis
- B. Cerebral air embolisms
- C. Infectious cerebral emboli
- D. Hemorrhagic cerebral metastasis
- E. Cerebral cavernous malformations

19. A man presented with difficulty walking and urinary incontinence. On examination, his pupils were non-reactive to bright light but constricted when focusing on a near object (see page 43). What is the diagnosis?

- A. Sarcoidosis
- B. Tabes dorsalis
- C. Multiple sclerosis
- D. Horner's syndrome
- E. Parinaud's syndrome

20. A 68-year-old man presented with unilateral ptosis with no other symptoms. Application of an ice pack to the left eye improved his symptoms (see page 43). What is the diagnosis?

- A. Bell's palsy
- B. Multiple sclerosis
- C. Myasthenia gravis
- D. Myotonic dystrophy
- E. Benign essential blepharospasm

21. What is the most likely diagnosis in a patient with generalized weakness and this finding (see page 43)?

- A. Hemochromatosis
- B. Cushing's disease
- C. Smoker's melanosis
- D. Diffuse melanosis cutis
- E. Lichen planus pigmentosus

ANSWERS

1. D. Given the history of recent trauma, the most likely cause of this patient's left arm weakness and right Horner syndrome is right carotid artery dissection. The sympathetic chain runs inside the carotid sheath in the neck and, in the case of cervical carotid dissection, may cause an ipsilateral Horner syndrome with contralateral symptoms of anterior ischemia. MRI of the brain may demonstrate evidence of ischemia related to the carotid dissection, but would not be the most direct means of diagnosing the problem. Chest x-ray would be a reasonable test to look for a Pancoast tumor, which may cause ipsilateral Horner syndrome. However, in the event that the brachial plexus were also affected by a Pancoast tumor, the weakness would also be ipsilateral.

Further, the recent trauma in this patient reduces the likelihood of a tumor. Electroencephalogram would not be a useful test in this patient, because seizure would be quite unlikely to cause Horner syndrome. The edrophonium test would be useful to diagnose myasthenia gravis, although that would present with ptosis without miosis.

2. C. Early-onset autosomal-dominant Alzheimer disease is caused by mutations in three main genes: amyloid precursor protein, presenilin 1, and presenilin 2, with the presenilin 1 mutation being the most common mutation in early-onset disease. The ApoE4 allele is common in autosomal-dominant late-onset Alzheimer disease but does not generally play a role in early-onset disease. SEPT9 is involved in hereditary neuralgic amyotrophy, not Alzheimer disease.

3. D. Weber syndrome (ipsilateral oculomotor palsy, contralateral hemiparesis) localizes to the cerebral peduncle where the oculomotor fascicles and corticospinal tracts are adjacent to each other. This results from occlusion of branches from the posterior cerebral artery (PCA) or the top of the basilar. Claude syndrome (ipsilateral oculomotor palsy, contralateral ataxia) results from infarction in the midbrain tegmentum where the oculomotor fascicles and red nucleus are adjacent. Similarly, this results from occlusion of branches of the PCA or top of the basilar. Wallenberg syndrome (vertigo, nystagmus, dysphagia, ipsilateral ataxia, ipsilateral Horner syndrome, ipsilateral facial numbness, contralateral hemisensory loss to pain and temperature) results from lateral medullary lesions where the trigeminal nucleus, restiform body, vestibular nucleus, nucleus ambiguus, spinothalamic tract, and sympathetic tract are adjacent.

This is generally related to occlusion of distal branches from the vertebral arteries. Gerstmann syndrome (agraphia, acalculia, finger agnosia, and left-right confusion) localizes to the dominant angular gyrus on the parietal lobe. This syndrome is often related to occlusion of the middle cerebral artery. Dejerine-Roussy syndrome (ipsilateral tongue weakness, contralateral weakness and sensory loss to vibration and proprioception) is related to a medial medullary lesion, where the hypoglossal nucleus, pyramidal tract, and medial lemniscus are adjacent. This generally results from occlusion of the anteromedial artery (off the vertebral artery) or from basilar artery perforator.

4. D. The described symptoms of anhedonia (loss of interest), sadness, worthlessness, decreased appetite, and decreased energy all point toward depression. The presence of symptoms for at least 2 weeks, nearly every day, along with a change from her previous state, is classified as a major depressive episode. However, given recurrent episodes more than 2 months apart, she meets criteria for major depressive disorder. Other common symptoms of depression include SIG-E-CAPS: sleep disturbance (insomnia or hypersomnia), loss of interest, guilt, loss of energy, loss of concentration, appetite change (increased or decreased), psychomotor agitation or retardation, and suicidal ideation.

Depression affects 10–25% of women and 5–12% of men and is more likely to occur when there is a family history, recent stressor, substance abuse, medical issues, pregnancy, or poor social support. Treatment involves both medicinal and nonmedicinal modalities, including a combination of selective serotonin reuptake inhibitors or serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, as well as psychotherapy. In this case dysthymic disorder is the incorrect answer because the patient's symptoms are more severe, cause disruption in her social and occupational function, and the onset was more acute. There is no indication that the patient has any symptoms of hypomania. Finally, there is no indication that the patient's symptoms had a temporal onset with a season change or that it remitted at a different time of year.

5. D. The circuit of Papez is a major pathway involved in memory. The circuit includes the hippocampus, fornix, mammillary bodies, mammillothalamic tract, anterior thalamic nucleus, cingulum, and the entorhinal cortex (see page 43). In Korsakoff syndrome frequently there is damage to the mammillary bodies, which interrupts this pathway, disrupting the ability to learn new information or retrieve recent memories.

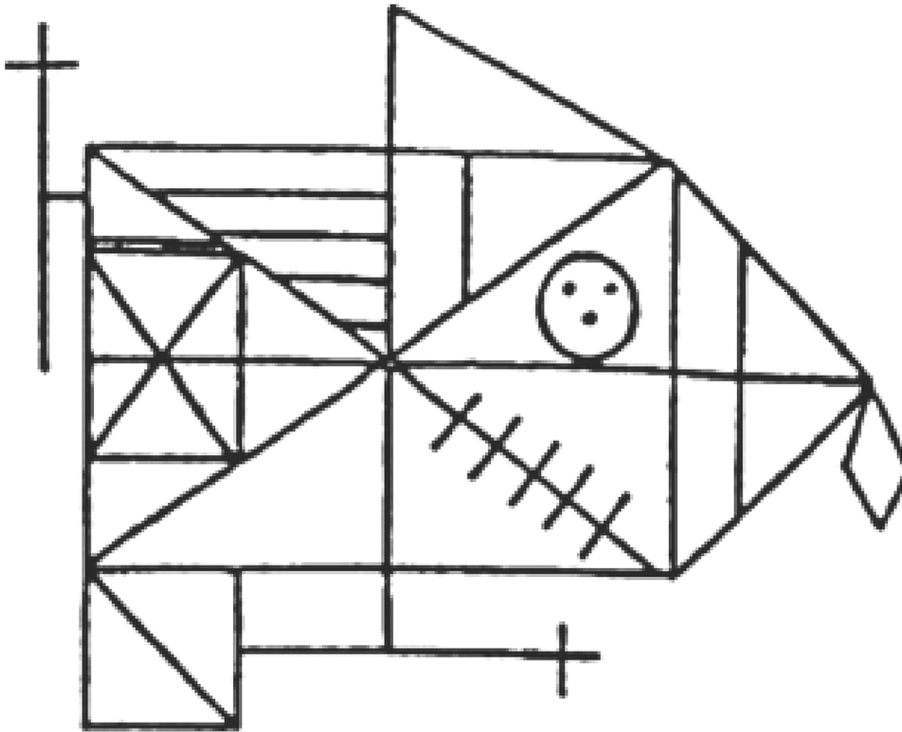
6. A. Availability bias is a common diagnostic error in which a diagnosis is made by referring to a recent experience (or what easily comes to mind) to make a diagnosis. If a provider recently missed a diagnosis of ALS, this may cause him or her to be hypersensitive and quick to diagnose it (even if incorrectly) in a second patient. Anchoring bias occurs when a diagnosis is assumed and not changed despite identifying contrary evidence. Confirmation bias is using a test to prove a diagnosis rather than using test to rule out alternative diagnoses. Diagnosis momentum involves accepting a prior diagnosis without confirming the diagnosis.

7. C. Dabigatran is a direct thrombin inhibitor approved for the prevention of stroke in the setting of nonvalvular atrial fibrillation. Rivaroxaban and apixaban are factor Xa inhibitors also used for stroke prevention in the setting of nonvalvular atrial fibrillation. Cilostazol is a phosphodiesterase inhibitor that blocks platelet aggregation, and is rarely used in thrombotic stroke prevention. Ticlopidine is an adenosine diphosphate receptor inhibitor that acts similar to clopidogrel, but is rarely used in thrombotic stroke prevention.

8. B. Sweat glands are activated by postganglionic sympathetic fibers releasing acetylcholine to muscarinic receptors. This is the only part of the sympathetic system that releases acetylcholine. The adrenal medulla is innervated by preganglionic sympathetic fibers resulting in the release of epinephrine and norepinephrine. The parasympathetic system only releases acetylcholine — it does not innervate sweat glands.

9. C. Executive function includes problem solving, planning, organization, selective attention, and inhibition, which are evaluated with a variety of tests, including the Wisconsin Card Sorting Test and Trail Making Test. The Wisconsin Card Sorting Test involves a patient given a set of cards and told to make matches with the cards. The patient is not told what are considered matches but only told when the match is correct or incorrect, and a score is based off of the ability to make

a match and how quickly the patient is able to do so. Language is evaluated with a variety of tests, often including the Boston Naming Test. Visuospatial function is evaluated simply with the Clock Draw Test or the Rey-Osterrieth complex (see the figure). Memory is assessed with multiple tests, but the Wechsler Memory Scale is a typical tool used. Intelligence is tested using an IQ test, commonly the Wechsler Adult Intelligence Scale.



10. B. The notochord is represented by the number 1. This will later become the nucleus pulposus of the spinal cord. The neural tube, represented by the number 2, is formed by the neural plate bending and folding (neural folds) into a tube. It will later develop into the brain and spinal cord. The neural crest, represented by the number 3, initially forms the roof of the neural tube. Subsequently, these cells differentiate into multiple mesenchymal cells, including glia, melanocytes, smooth muscle cells, cartilage, and bone. The somites are labeled 4 in this drawing. These represent pairs of mesodermal tissue that develop along the axis of the developing embryo. The neural tube develops between the pairs of somites; fusion of the neural tube begins at the fifth somite; and the ultimate division between brain and spinal cord is at the fourth somite. The neural plate is not present in this drawing. The neural plate becomes the neural tube and neural crest cells after folding in on itself (temporarily becoming the neural folds).

11. C. Huntington disease (HD) is an autosomal dominant condition resulting from an expansion of CAG repeats of the HD gene on chromosome 4. Generally, HD appears with more than 40 CAG repeats, and tends to be earlier onset with greater numbers of repeats, known as genetic anticipation. From a psychiatric perspective, patients can have depression, irritability, psychosis, obsessive-compulsive disorder, or even suicide. Many times, patients will complain of difficulty with sleep initiation as well. The examination will often show parkinsonism, especially in young onset HD. Other examination findings includes dystonia and chorea (either facial, truncal, distal extremities, or generalized). Imaging will often show atrophy or absence of the caudate, resulting in «box-car ventricles». In this case, the gradual onset (rather than acute) of both motor and psychiatric symptoms in the setting of family history of suicide and drug use makes HD high on the differential. Even if family history is unknown or reportedly negative, genetic testing should still be completed. A stroke of the subthalamic nucleus can also lead to choreiform movements, but the onset is usually acute and leads to unilateral chorea. There is nothing in the question stem indicating a recent streptococcal infection that would point toward Sydenham chorea. Anti-NMDA receptor encephalitis has been associated with chorea, but would not show an absence of caudate nuclei. Substance abuse resulting in dopamine release, such as cocaine intoxication, can also lead to chorea, but usually has an acute onset and would not have absent caudate nuclei.

12. C. Whipple disease is caused by an infection with *Tropheryma whippelii*, leading to low-grade fevers, arthralgia, diarrhea, muscle wasting, and hyperpigmentation. Neurological symptoms includes extrapyramidal symptoms, limitations of vertical gaze, and characteristic oculomasticatory myorhythmia (pendular oscillations of the eyes with rhythmic contractions of the masticatory muscles). Wilson disease is an autosomal-recessive disorder resulting in accumulation of copper resulting in liver disease, movement disorders, and dementia. Fever and oculomasticatory myorhythmia are not present in Wilson disease. Neurosyphilis causes psychosis, agitation, aggression, dementia, multiple cranial neuropathies, and multifocal vasculitic infarcts. Early-onset Alzheimer disease presents with dementia but without systemic symptoms or movement disorders. Human immunodeficiency virus dementia could present with many of the systemic symptoms described; however, oculomasticatory myorhythmia would not be present.

13. C. This patient presents with signs and symptoms concerning for narcolepsy with cataplexy. This is a disorder marked by sleep attacks, cataplexy, hypnagogic hallucinations, and sleep paralysis. Patients with this disorder typically have a hypocretin (also known as orexin) deficiency in the lateral hypothalamus. This can be tested with a lumbar puncture.

Levels < 200 pg/mL suggest narcolepsy, whereas levels < 110 pg/mL are diagnostic. Sleep apnea can occur in narcolepsy, but an AHI of 15 would only prove there is sleep apnea, not narcolepsy. EEG showing continuous slow wave and spikes during sleep is seen with Landau-Kleffner syndrome, not narcolepsy. The EEG in narcolepsy is normal and shows normal rapid eye movement (REM) during sleep attacks. Narcolepsy is associated with a short sleep latency, usually < 5 minutes, and associated sleep-onset REM. Kleine-Levin syndrome is a syndrome of hypersomnolence associated with hyperphagia and hypersexuality, but no associated cataplexy, sleep attacks, or sleep paralysis.

14. C. This patient presents with Rasmussen encephalitis. This commonly presents with focal motor seizures, which can last for extended periods. Eventually these seizures progress to cause complex partial and generalized convulsion. Typically, epileptic discharges come from one hemisphere. Imaging can show atrophy of the affected hemisphere, as is shown in the MRI. Positron emission tomography will show hypometabolism of the affected hemisphere. Although some patients respond to IV immunoglobulin, the definitive treatment is hemispherectomy. Both carbamazepine and valproic acid are good medications for partial-onset seizures and may be used in patients with Rasmussen encephalitis, but will not adequately control seizures. A vagal nerve stimulator can be used in refractory epilepsy; however, it is not the preferred surgical procedure to provide seizure relief in patients who have Rasmussen encephalitis.

15. B. Attention is tested in the mini mental state examination by spelling the word world backward. Attention is the ability to maintain focus, and concentration is the ability to attend while ignoring other stimuli. Abstraction is the consideration of general ideas rather than concrete, object-specific thoughts. This may be tested by asking patients about similarities and differences between objects. Executive function involves many higher-order cognitive abilities, most notably planning. This is often tested with clock-drawing tests or trail-making tests. Memory is often tested in the clinic as both immediate and recent memory through multiple-item recall.

16. A. Negri bodies (eosinophilic intracytoplasmic inclusions) are found in the pyramidal cells and in the Purkinje cells of the cerebellum and are associated with rabies virus infection. Cowdry type A inclusions are eosinophilic nuclear inclusions seen in cells infected with herpes simplex virus. Cowdry type B inclusions are also eosinophilic nuclear inclusions associated with margination of chromatin on the nuclear membrane and are associated with adenovirus or poliovirus infection. Howell-Jolly bodies are small, round, basophilic nuclear inclusions found in erythrocytes associated with splenic dysfunction. Rosenthal fibers are extracellular, eosinophilic bundles that often appear like a corkscrew and may be seen with long-standing gliosis, some low-grade tumors, or some smetabolic isorders.

17. C. Memantine is an N-methyl-D-aspartate antagonist used to treat cognitive impairment related to various conditions, but it is not used to treat fatigue. Notably, however, a placebo-controlled trial of memantine did not show improvement of cognitive impairment related to multiple sclerosis. Pemoline, modafinil, amantadine, and dalfampridine all have been shown to improve multiple sclerosis-related fatigue.

18. E. The correct answer is cerebral cavernous malformations. Cavernous malformations occur primarily in the brain but may also be found in the skin, spinal cord, and retina. Patients may be asymptomatic, or may present with seizures, headaches, or fatal cerebral hemorrhage. This patient had a family history of similar cutaneous lesions; genetic analysis revealed a mutation in KRIT1 compatible with a diagnosis of familial cerebral cavernous malformation syndrome.

19. B. The correct answer is tabes dorsalis. Pupils that are nonreactive to bright light but briskly constrict when focusing on a near object are known as Argyll Robertson pupils, which are characteristic of tabes dorsalis. Tabes dorsalis is a form of neurosyphilis that is characterized by degeneration of the nerves in the dorsal columns of the spinal cord, which leads to ataxia and loss of proprioception, as well as this pupil finding. The patient improved with intravenous penicillin.

20. C. The correct answer is Myasthenia gravis. An ice pack was placed over the left eye and after 2 minutes, the ptosis had improved. The inhibition of acetylcholinesterase activity at a reduced muscle temperature is thought to underlie the improvement. The ice-pack test is a useful bedside test to distinguish myasthenia gravis from other causes of ptosis or ophthalmoparesis. The diagnosis was supported by the presence of serum anti-acetylcholine receptor antibodies and electrodiagnostic testing, which showed a decremental response to repetitive nerve stimulation.

21. D. Diffuse melanosis cutis is the correct answer. It is a rare presentation of malignant melanoma with progressive discoloration of the skin. Diffuse melanosis cutis is typically associated with poor prognosis.

Препарат Окревус (окрелизумаб) для лечения рецидивирующей и первично-прогрессирующей форм рассеянного склероза представлен в Украине

Окревус — первый и единственный препарат, изменяющий течение первично-прогрессирующего рассеянного склероза (ППРС) — одной из наиболее инвалидирующих форм рассеянного склероза (РС).

Окревус — это новая возможность расширения выбора терапии для пациентов с рецидивирующими формами РС. Установлена превосходящая эффективность по трем основным показателям активности заболевания по сравнению с препаратом Ребиф.

Окревус продемонстрировал благоприятное соотношение пользы и риска в трех крупных исследованиях III фазы в популяции пациентов с разными формами заболевания, в том числе на ранней стадии.

О рассеянном склерозе

Рассеянный склероз (РС) — хроническое заболевание, которым страдает около 2,3 млн человек в мире. В настоящее время не существует метода полного излечения от РС [10, 13]. Рассеянный склероз связан с аномальной активностью иммунной системы в отношении миелиновой оболочки нервных клеток (изолирующая и поддерживающая оболочка вокруг нервных клеток) в головном и спинном мозге, а также в зрительных нервах, что приводит к их воспалению и повреждению. Повреждение этих нервов может проявиться спектром различных симптомов, включая мышечную слабость, утомляемость и проблемы со зрением, и в конечном итоге может привести к прогрессирующей инвалидизации [2, 3, 18]. У большинства пациентов с РС первые симптомы проявляются в возрасте от 20 до 40 лет. Данное заболевание является ведущей причиной, не связанной с травмами, инвалидности у молодых лиц [12].

Рецидивирующе-ремиттирующий РС (РППС) — это наиболее распространенная форма заболевания, характеризующаяся эпизодами новых или усиления выраженности имеющихся признаков или симптомов (рецидивами), после которых следует периоды восстановления [6, 7]. Приблизительно у 85% больных РС устанавливают первичный диагноз первично-прогрессирующего РС (ППРС) [15]. У большинства пациентов с диагнозом ППРС заболевание переходит в стадию вторично-прогрессирующего РС (ВППС), при котором наблюдается устойчивое прогрессирование инвалидности [15]. При рецидивирующих формах РС (РРС), которые включают ППРС и ВППС, у пациентов продолжают возникать рецидивы. Первично-прогресси-

рующий РС — инвалидирующая форма заболевания, характеризующаяся постоянным нарастанием симптомов, как правило, без явных рецидивов или периодов ремиссии [11]. Примерно у 15% больных РС устанавливают диагноз ППРС [15]. Зарегистрированные Управлением по контролю качества лекарственных средств и продуктов питания США (FDA) средства для лечения ППРС до настоящего времени отсутствовали.

Признаки активности заболевания (воспаление в нервной системе и постоянная потеря нервных клеток головного мозга) имеют место у пациентов со всеми формами РС, даже тогда, когда клинические симптомы не очевидны или нет видимого ухудшения [1]. Важная цель лечения РС — снижение активности заболевания на более ранней стадии для снижения темпа инвалидизации пациента [9]. Несмотря на доступность препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, у некоторых больных РРС активность заболевания и прогрессирование инвалидности продолжают.

FDA одобрило Окревус (окрелизумаб) в качестве первого и единственного препарата для лечения РРС и ППРС. На момент установления диагноза у большинства больных РС имеет место рецидивирующая или первично-прогрессирующая форма РС [11].

«Одобрение FDA препарата Окревус знаменует собой начало новой эры для пациентов с РС и врачей. Этот первый в своем классе препарат, нацеленный на В-клетки, появился в результате научного прогресса, — утверждает Сандра Хорнинг, доктор медицины, главный медицинский директор и глава глобального подразделения по разработке лекарственных препаратов компании «Рош». —

До настоящего времени не существовало одобренных FDA методов лечения ППРС, у некоторых пациентов с РС сохраняется активность заболевания и продолжается прогрессирование инвалидизации, несмотря на использование соответствующих препаратов. Мы верим в то, что Окревус, вводимый каждые 6 мес, способен изменить течение заболевания у больных РС, и стремимся помочь тем, кто может получить пользу от применения нашего лекарства».

В Украине Окревус зарегистрирован 4 сентября 2017 г. (приказ МЗ Украины № 1049 от 04.09.2017, регистрационное свидетельство № UA/16278/01/01) с показаниями «Лечение взрослых пациентов с рецидивирующей или первично-прогрессирующей формами рассеянного склероза».

Превосходящая эффективность препарата Окревус по трем основным показателям активности заболевания (снижение частоты рецидивов в годовом выражении почти наполовину, замедление прогрессирования инвалидизации и существенное уменьшение очагов на магнитно-резонансной томограмме) по сравнению с препаратом Ребиф (высокодозный интерферон β -1a) в течение двухлетнего контролируемого периода продемонстрирована в двух идентичных исследованиях III фазы по РС: OPERA I и OPERA II.

В исследованиях РС доля пациентов с серьезными нежелательными явлениями и серьезными инфекциями в группе препарата Окревус была сопоставима с таковой в группе высокодозного интерферона β -1a.

В исследовании III фазы в отношении ППРС (ORATORIO) Окревус был первым и единственным препаратом, который значительно замедлил прогрессирование инвалидизации и снизил МРТ-активность заболевания (очаги в головном мозге) по сравнению с плацебо при медиане наблюдения 3 года. Относительное количество пациентов с нежелательными явлениями и серьезными нежелательными явлениями в группах Окревуса и плацебо было сходным. Наиболее частыми нежелательными явлениями были реакции, связанные с инфузией, а также инфекции верхних дыхательных путей (в основном легкой и средней степени тяжести).

Результаты трех исследований III фазы были опубликованы 19 января 2017 г. в *New England Journal of Medicine* (NEJM) [5, 8].

«Это радостный день для всех, кого коснулся РС — болезнь, которая поражает человека в расцвете жизни, возможно, в начале профессиональной карьеры или семейной жизни, — говорит Джун Халпер, главный исполнительный директор Консорциума центров по РС. — Мы с нетерпением ждали этого решения FDA по Окревусу, потому что он не только предлагает новую высокоэффективную терапию для лиц с РС, но также является первым препаратом, изменяющим течение заболевания, имеющим показание ППРС — высокоин-

валидирующую форму этого хронического заболевания. Для многих лиц, живущих с РС, решение FDA служит источником надежды».

О препарате Окревус (окрелизумаб)

Окревус — экспериментальное гуманизованное моноклональное антитело, предназначенное для селективного воздействия на CD20⁺-В-клетки. Эти клетки являются специфическим типом иммунных клеток, играющим ключевую роль в поражении миелиновой оболочки (выполняющей защитную и изолирующую функции) и аксонов нервных клеток, что может привести к инвалидизации пациентов с РС. Согласно данным доклинических исследований, Окревус связывается с поверхностными белками CD20, экспрессируемыми на определенных В-клетках, за исключением стволовых и плазматических клеток, что позволяет сохранить важные функции иммунной системы (рис. 1).

Окревус вводят путем внутривенных инфузий каждые 6 мес. Первую дозу вводят в виде двух инфузий по 300 мг с интервалом 2 нед, последующие дозы — в виде инфузий по 600 мг.

Об исследованиях OPERA I и OPERA II

OPERA I и OPERA II — это рандомизированные двойные слепые международные многоцентровые исследования III фазы, в которых оценивали эффективность и безопасность препарата Окревус (600 мг в виде внутривенной инфузии каждые 6 мес) по сравнению с интерфероном β -1a (44 мкг в виде подкожной инъекции три раза в неделю) у 1656 пациентов с РС (рис. 2). В этих исследованиях РС определялся как РПРС и ВПРС.



Рис. 1. Окревус оказывает влияние на CD20 В-клетки, которые могут играть роль в развитии рассеянного склероза

- Рецидивуючий РС
- Вік 18—55 років
- EDSS 0,0—5,5
- ≥2 клінічних рецидивів в течение останніх 2 років або 1 рецидив в останній рік

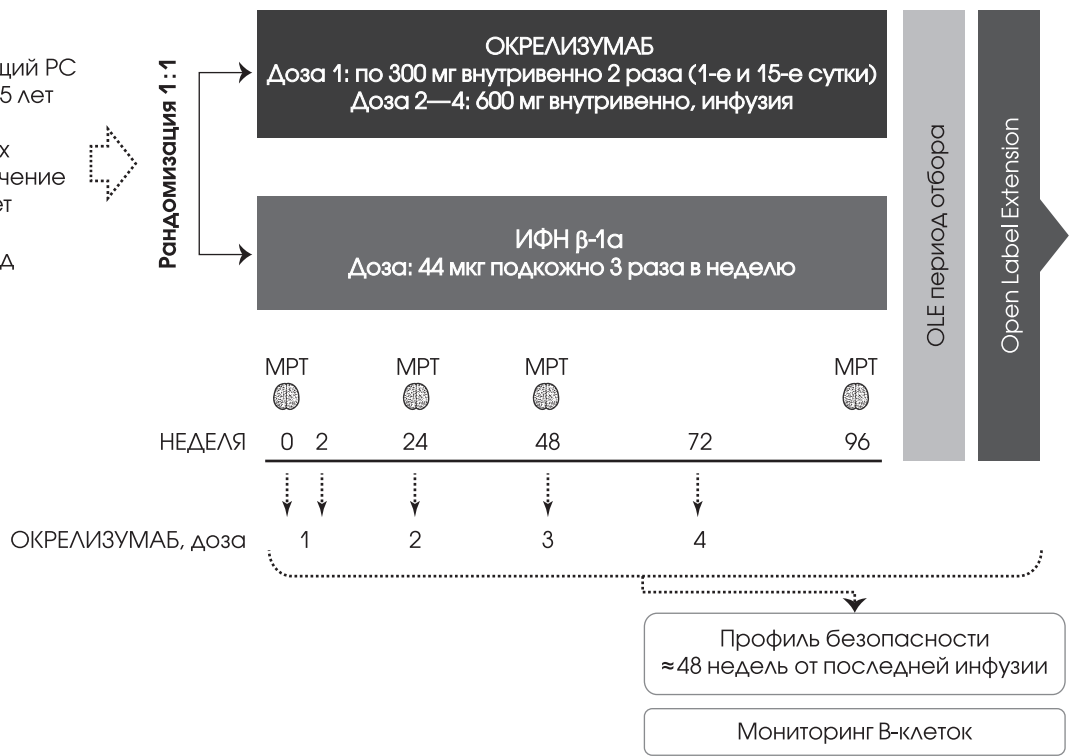


Рис. 2. Дизайн досліджень OPERA I і OPERA II (17)

- ППРС (MD 2005)
- Вік 18—55 років
- EDSS 3,0—6,5
- Пірамідальні порушення ≥ 2
- Не отримували В-клітинну цільову терапію

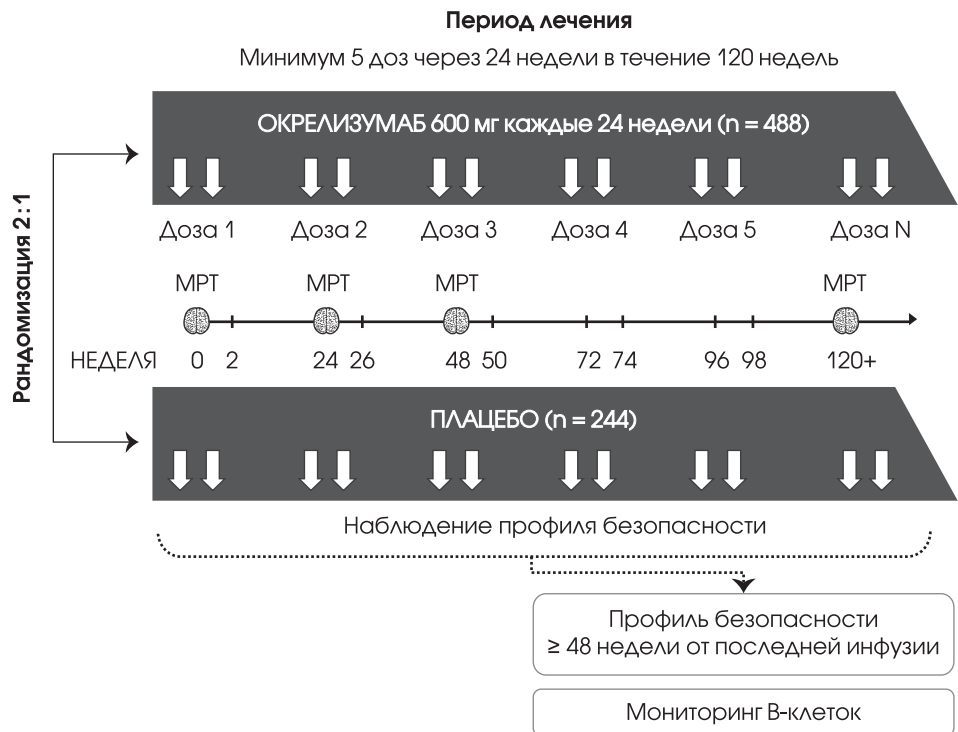


Рис. 3. Дизайн дослідження ORATORIO (19)

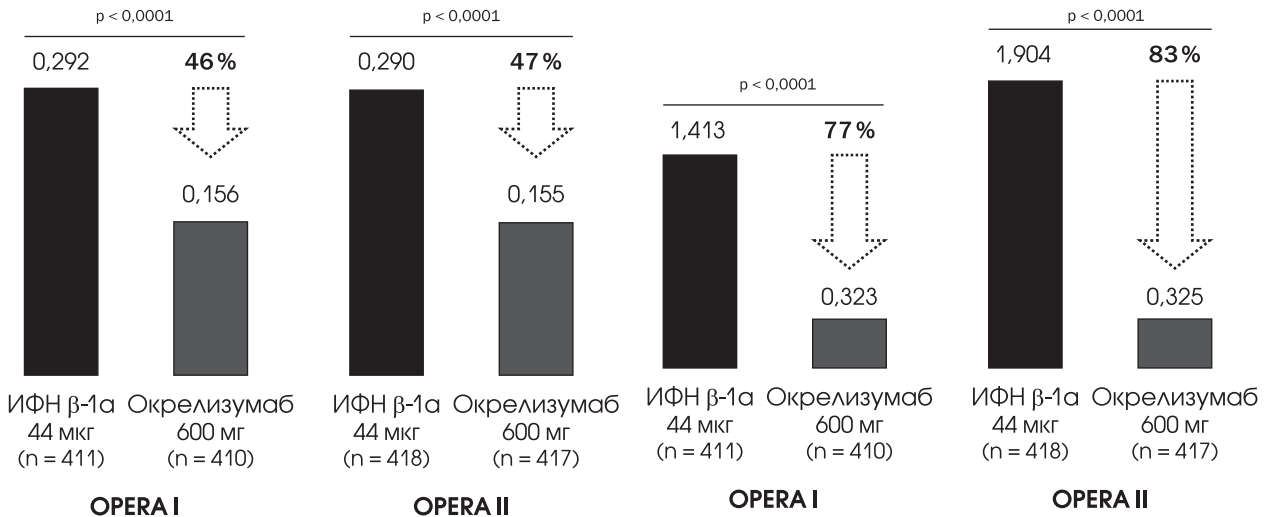
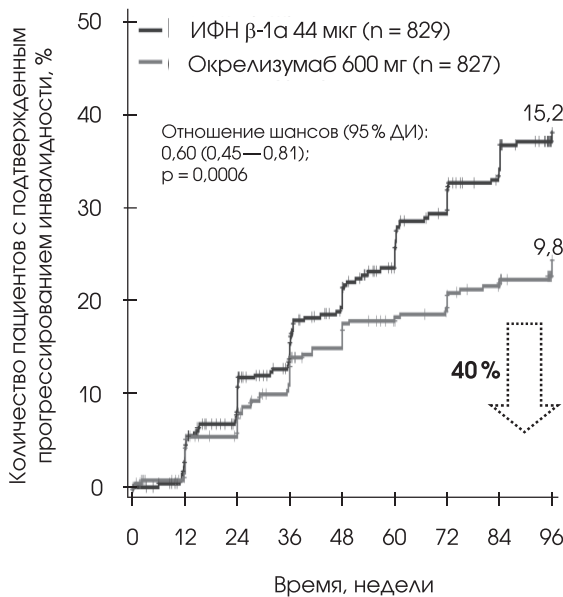


Рис. 4. Ежегодная частота рецидивов к 96-й неделе (по данным исследований OPERA I и OPERA II) (18)

Рис. 6. Снижение количества новых и/или увеличенных гиперинтенсивных очагов на T2-взвешенных изображениях МРТ (по данным исследований OPERA I и OPERA II) (18)



Количество пациентов

	IFN β-1a	Окрелизумаб
0	828	827
12	784	795
24	741	765
36	696	737
48	665	716
60	632	702
72	608	688
84	583	672
96	449	526

Рис. 5. Доля пациентов с подтвержденным прогрессированием инвалидности, сохранившимся в течение 12 недель (объединенный анализ исследований OPERA I и OPERA II) (18)

Об исследовании ORATORIO

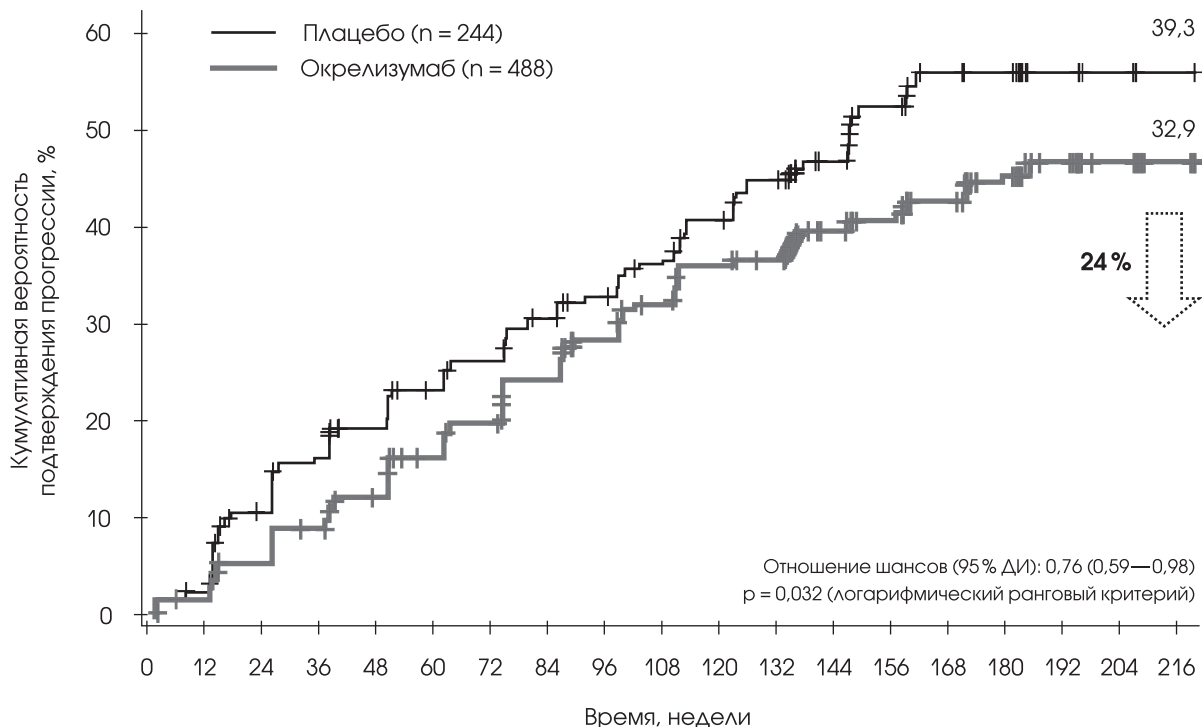
ORATORIO — рандомизированное двойное слепое международное многоцентровое исследование III фазы, в котором оценивали эффективность и безопасность препарата Окревус (600 мг в виде внутривенной инфузии каждые 6 мес в виде двух инфузий по 300 мг с интервалом 2 нед) по сравне-

нию с плацебо у 732 пациентов с ППРС. Слепой период продолжался до тех пор, пока все пациенты не получат лечение Окревусом или плацебо в течение как минимум 120 нед и пока не будет достигнуто заранее заданное количество подтвержденных случаев прогрессирования инвалидизации (CDP) в исследовании (рис. 3).

Ниже приведены результаты исследований OPERA I, OPERA II и ORATORIO, на основании которых FDA приняло решение о регистрации Окревуса.

Ключевые результаты по пациентам с ПРС, получавшим Окревус:

- относительное снижение на 46 и 47 % частоты рецидивов в годовом исчислении (ARR) по сравнению с интерфероном β-1а в течение двухлетнего периода в исследованиях OPERA I и OPERA II соответственно (оба p < 0,0001; рис. 4);
- снижение на 40 % относительного риска подтвержденного прогрессирования инвалидизации (CDP) по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS), сохранявшегося в течение 12 нед, по сравнению с интерфероном β-1а, по результатам анализа объединенных данных OPERA I и OPERA II (p = 0,0006; рис. 5);
- относительное снижение на 94 и 95 % общего количества поражений на T1-взвешенных изображениях с контрастированием гадолинием по сравнению с интерфероном β-1а, в исследованиях OPERA I и OPERA II соответственно (оба p < 0,0001);
- относительное снижение на 77 и 83 % общего количества новых и/или увеличившихся поражений на T2-взвешенных изображениях, по сравнению с интерфероном β-1а в исследованиях OPERA I и OPERA II соответственно (оба p < 0,0001; рис. 6).



Количество пациентов

Плацебо	244	232	212	199	189	180	172	162	153	145	136	120	85	66	46	30	20	7	2
Окрелизумаб	487	462	450	431	414	391	376	355	338	319	304	281	207	166	136	80	47	20	7

Рис. 7. Снижение риска подтвержденного прогрессирования инвалидности, сохранявшееся не менее 12 недель (по данным исследования ORATORIO)

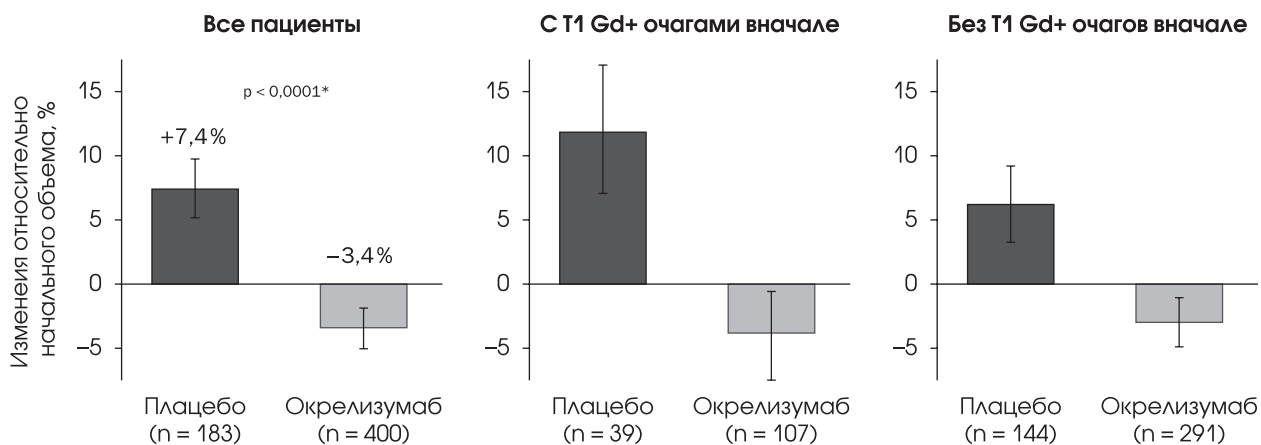


Рис. 8. Снижение потери объема головного мозга на T2-взвешенной МРТ (по данным исследования ORATORIO)

- Блезнь-модифицирующая терапия — возможность, доступная в настоящее время, для замедления естественного течения РС
- Не являются лекарством для излечения РС, но имеют проверенную эффективность
- Окревус — препарат блезнь-модифицирующей терапии, зарегистрированный для первично-прогрессирующей формы РС



Рис. 9 Блезнь-модифицирующая терапия

Ключевые результаты по пациентам с ППРС, получавшим Окревус:

- снижение на 24 % относительного риска по CDP по шкале EDSS, сохранявшееся не менее 12 нед по сравнению с плацебо ($p = 0,0321$; рис. 7);
- уменьшение на $0,39 \text{ см}^3$ среднего значения потери объема головного мозга на T2-взвешенных изображениях по сравнению с увеличением на $0,79 \text{ см}^3$ среднего значения потери объема головного мозга у пациентов, получавших плацебо, за 120 нед ($p < 0,0001$; рис. 8);
- снижение на 25 % относительного риска ухудшения результата теста ходьбы на 25 футов на 20 % с подтверждением на 12-й неделе.

Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с препаратом Окревус, во всех исследованиях III фазы были инфузионные реакции и инфекции верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести. Потенциальные серьезные нежелательные явления могут включать инфузионные реакции в месте введения, инфекции и злокачественные новообразования, которые требуют только рутинного скрининга в зависимости от возраста и анамнеза.

Окревус — препарат, позволяющий изменить течение заболевания путем уменьшения количества и тяжести рецидивов, снижения накопления очагов повреждений и замедления прогрессирования инвалидности (рис. 9).

Статья опубликована при поддержке компании «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд».

Литература

1. Erbayat A. et Reliability of classifying multiple sclerosis disease activity using magnetic resonance imaging in a multiple sclerosis clinic // JAMA. — Neuro. — 2013. — Vol. 70 (3). — P. 338—344.
2. Hadjimichael O. et al. Persistent pain and uncomfortable sensations in persons with multiple sclerosis // Pain. — 2007. — Vol. 127 (1—2). — P. 35—41.
3. Hauser S. L. et al. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases // Harrison's Principles of Internal Medicine. — New York, NY: McGraw Hill Medical, 2012. — P. 3395—3409.
4. Hauser S. L. et al.ECTRIMS 2015. — 7—10 October 2015, Barcelona, Spain. Platform presentation 190.
5. Hauser S. L. et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis // N. Engl. J. Med. — 2017. — 376. — P. 221—234. <http://www.nejm.org/toc/nejm/376/3>
6. Lublin F. D. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis // Neuro. — 2014. — Vol. 83 (3). — P. 278—286.
7. Lublin F. D., Reingold S. C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis // Neuro. — 1996. — Vol. 46 (4). — P. 907—911.
8. Montalban X. et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis // N. Engl. J. Med. — 2017. — 376. — P. 209—220. <http://www.nejm.org/toc/nejm/376/3>
9. MS Brain Health. Time matters in multiple sclerosis. — <http://msbrainhealth.org/perch/resources/time-matters-in-ms-report-may16.pdf>.
10. MS International Federation. Atlas of MS. — <http://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/>.
11. MS International Federation. Types of MS. — <https://www.msif.org/about-ms/types-of-ms/>.
12. MS International Federation. What is MS?. — <http://www.msif.org/about-ms/what-is-ms/>.
13. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Multiple Sclerosis: Hope Through Research. — <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-Through-Research/Multiple-Sclerosis-Hope-Through-Research>
14. National Multiple Sclerosis Society. <http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-The-MS-Disease-Modifying-Medications.pdf>. Accessed 6 March 2017.
15. National Multiple Sclerosis Society. Types of MS. — <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>.
16. Sorensen P.S., Blinkenberg M. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects // Ther. Adv. Neurol. Disord. — 2016. — 9(1). — P. 44—52.
17. Van Meerten T., Hagenbeek A. CD20-targeted therapy: a breakthrough in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma // Neth. J. Med. — 2009. — 67 (7). — P. 251—259.
18. Ziemssen T. Modulating processes within the central nervous system is central to therapeutic control of multiple sclerosis // J. Neurol. — 2005. — Vol. 252 (suppl. 5). — P. v38—v45.

Конференция «Когнитивные нарушения в неврологии», посвященная Международному дню болезни Альцгеймера (21—22 сентября 2017 года, Киев)

В Киеве 21—22 сентября 2017 г. прошла конференция на тему «Когнитивные нарушения в неврологии», посвященная Международному дню болезни Альцгеймера. Организаторы конференции: ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», Ассоциация болезни Альцгеймера, Киевское городское научно-практическое общество неврологов имени профессора Н. Б. Маньковского, Киевский медицинский университет, Ассоциация неврологов г. Киева. Конференция внесена в реестр съездов, конгрессов и конференций МЗ Украины.

Во вступительном слове директор ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», академик НАМН Украины профессор **В. В. Безруков** проанализировал актуальные вопросы проблемы деменции. В конце 2013 г. количество больных деменцией в мире составляло 44 млн, к 2015 г. этот показатель увеличился почти на 3 млн (до 46,8 млн). К 2050 г. ожидается увеличение числа таких пациентов до 130—135 млн. Каждые 3—4 с в мире возникает новый случай деменции. Таким образом, проблема деменции становится глобальной, требующей особого внимания общества. Затраты на больных деменцией в мире в 2014 г. составили более 600 млрд дол. США, в настоящее время — 818 млрд. Если бы эти средства составляли бюджет страны, то это была бы страна с достаточно мощной экономикой (18-я в мире). Затраты превышают ежегодный доход крупнейших международных компаний — Apple (742 млрд дол. США) и Google (368 млрд дол. США). У деменции нет социальных, экономических или этнических границ. Наиболее распространенными причинами деменции являются болезнь Альцгеймера (БА), сосудистая патология головного мозга и деменция с тельцами Леви. Хотя деменция, в частности альцгеймеровского типа, поражает в основном людей старшего возраста, ее появление не является нормальным или неизбежным следствием старения. Диагноз БА кардинально меняет жизнь как самого больного, так и членов его семьи. Актуальной проблемой является несвоевременное диагностирование деменции. Появляются новые мето-

ды диагностики. Так, при сканировании мозга уже можно определить амилоидные бляшки, связанные с БА. Развиваются методы определения в крови маркеров БА, в том числе модификации генов, что помогает определить риск развития БА. Существует проблема дифференциальной диагностики видов деменции и их лечения. Несмотря на большое количество исследований препаратов, прогресс в лечении БА незначителен. Соланезумаби Бапинеzumаб (антитела против β -амилоида) оказались не эффективными на выраженных стадиях болезни. Есть основания полагать, что Соланезумаб будет эффективен на начальных стадиях заболевания.

Потребности больных с деменцией постоянно меняются. Деменция имеет разнообразные отдаленные последствия как для больного и его семьи, так и для общества в целом. Потребности в лечении деменции и уходе за больными велики и во многом не удовлетворяются. Медико-социальная помощь должна быть многосторонней, ориентированной на больного и его ближайшее окружение. Очевидна недостаточная информированность о деменции. Больные часто становятся объектом стигматизации. Как для больных деменцией, так и для лиц, осуществляющих уход за ними, стигматизация может усугублять социальную изоляцию и приводить к задержке с постановкой диагноза и получением ухода, а также снижает мотивацию для обращения за помощью.

Деменция — важнейшая причина инвалидности и зависимости пожилых лиц, тяжелое бремя для семьи и общества. В 2015 г. Организация экономического сотрудничества и развития опубликовала доклад, посвященный анализу значительных расходов, связанных с деменцией. В нем содержится призыв к стратегическим действиям по улучшению ситуации с оказанием помощи больным с деменцией, а также рекомендации относительно проведения исследований в этой области. Реагирование на деменцию требует скоординированных действий, обеспечивающих максимальный эффект в мировом масштабе и стимулирующих проведение исследований. В свя-

зи с этим ВОЗ рекомендует ряд подходов. Так, стратегии, планы и программы по деменции должны соответствовать общему подходу к общественному здравоохранению. Подчеркнута важность снижения количества лиц, у которых развивается деменция. Особое внимание следует уделять своевременному диагностированию на уровне первичной медицинской помощи, профессиональной подготовке и созданию механизмов мониторинга за осуществлением планов по деменции на национальном, региональном и местном уровнях. В планах следует обеспечить баланс между уходом и терапией. Необходимо повысить информированность населения о данном заболевании и противодействовать стигматизации.

Международный день болезни Альцгеймера (21 сентября) (Международный месяц болезни Альцгеймера) призван повысить информированность о проблемах, связанных с деменцией. Украина по возрастному составу населения является одной из наиболее «старых» стран не только в СНГ, но и в Восточной Европе. Доля лиц пенсионного возраста в украинской популяции составляет 23—25%. Согласно прогнозам демографов, до 2025 г. этот показатель превысит 30%. Поэтому проблема своевременной диагностики и эффективного лечения деменций разного генеза для отечественной медицины является актуальной.

Профессор Т. С. Мищенко (ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины») выступила с докладом на тему «Актуальные аспекты сосудистой деменции». Актуальность проблемы сосудистой деменции заключается в том, что данная форма деменции — вторая по частоте после БА. Вторая половина XX ст. характеризовалась значительными изменениями возрастной структуры населения, в частности увеличилась представленность старших возрастных групп. Ожидается, что в будущем их численность еще больше возрастет. Снижение памяти, внимания и других когнитивных функций часто сопровождают старение. Причины развития сосудистой деменции разнообразны. Наиболее частыми считаются: ишемические инсульты (атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный), внутримозговые (артериальная гипертензия; геморрагии, амилоидная ангиопатия), подбололочные (субарахноидальные, субдуральные) геморрагии, гипоперфузия мозга (вследствие глобальной ишемии при остановке сердечной деятельности или выраженной гипотензии), хронические нарушения мозгового кровообращения (лакунарное состояние мозга), CADASIL, неспецифические васкулопатии, болезнь Бинсвангера. Риск развития деменции после инсульта возрастает в 4—12 раз. Факторы риска развития сосудистой деменции: генетические факторы, семейная предрасположенность (два или более членов семьи с данным заболеванием), ε4-аллель apoE (аполипопротеин E), факторы сосудистого риска, артериальная гипер-

тензия в среднем возрасте, ожирение и избыточная масса тела в среднем возрасте, гиперхолестеринемия в среднем возрасте, сахарный диабет, метаболический синдром (МС). Патогенетическими механизмами развития сосудистой деменции являются стенозирующее поражение магистральных артерий головы, диффузное поражение мелких перенетрирующих артерий, нарушение реологических свойств крови, внутрисосудистая активация гемостатического потенциала, изменения эндотелия. В качестве диагностических критериев сосудистой деменции используют критерии Международной классификации болезней 10-го пересмотра и критерии NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke — Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences). В 2016 г. в Украине был разработан национальный протокол оказания помощи больным с деменцией, в котором изложены современные принципы диагностики и лечения больных, в том числе страдающих сосудистой деменцией.

В настоящее время для терапии сосудистой деменции используют следующие группы препаратов: действующие на нейромедиаторные системы — ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин), антагонисты N-метил-D-аспаратного (NMDA)-рецептора (мемантин), дофаминергические и норадренергические препараты (пирибедил, ницерголин), цитиколин; с метаболическим эффектом — пирацетам, Актовекин, церебролизин, L-карнитин; с вазоактивным действием — циннаризин, винпоцетин, пентоксифиллин, EGb 761.

Профессор М. Н. Матяш представил доклад на тему «Предикторы возникновения когнитивных расстройств у участников боевых действий». На долю поражения нервной системы и психических расстройств в структуре заболеваемости участников антитеррористической операции на востоке Украины приходится более 40%. Среди наиболее часто встречаемых патологических состояний — черепно-мозговые травмы, их последствия, расстройства адаптации, посттравматическое стрессовое и соматоформное расстройство. Данные патологические состояния достаточно часто ассоциируются с нарушениями когнитивных функций. Наряду с ранними осложнениями и последствиями, хорошо известны неврологам и психиатрам, существует вероятность значительных отдаленных последствий полученной травмы, в частности, развития БА. Этот факт делает актуальным мониторинг состояния когнитивных функций у данной категории пациентов. Особое внимание докладчик уделил возможности трансформации посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) в стойкую органическую патологию, в том числе затрагивающую когнитивное функционирование индивида. Так, ПТСР через психологические и гормональные пути приводит к формированию стойких патофизиологических изменений

работы всего организма, что проявляется в низком уровне кортизола, высоком содержании дегидроэпиандростерона, фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6. Данные молекулы могут быть биомаркерами трансформации функциональных нарушений в органические. У участников антитеррористической операции с ПТСР и закрытой черепно-мозговой травмой наблюдали астенический симптомокомплекс с когнитивными нарушениями (38%), тревожно-фобический (27%), истероформный (11%) и депрессивный (24%) синдромы. В связи с этим, наряду с рациональной фармакотерапией данных состояний, особое значение приобретает комплексная реабилитация с активным использованием психотерапевтических техник.

Ведущий научный сотрудник ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» **д. мед. н. В. Н. Мищенко** выступил с докладом о болезни малых сосудов (БМС) головного мозга и их связи с когнитивными нарушениями. Такие явления, как инсульт, деменция и старение, связывают с изменениями в малых сосудах мозга. Термином «болезнь малых сосудов мозга» объединяют группу патофизиологических процессов, возникающих вследствие разных причин, при которых поражаются мелкие артерии, артериолы, венулы и капилляры головного мозга. Выделяют большое количество типов поражений мелких сосудов мозга (артериолосклероз, липогиалиноз, микроаневризмы, фибриноидный некроз, микроатеромы и др.). Прижизненная диагностика БМС мозга основывается на анализе данных нейровизуализационных исследований. В качестве маркеров приняты паренхиматозные ишемические очаги в веществе мозга, повреждения белого вещества, мозговые микрокровоизлияния, расширения периваскулярных пространств. Одним из маркеров являются «немые» инфаркты мозга от 3 до 15 мм в диаметре, которые выявляют при нейровизуализационных исследованиях или посмертно, клинически они не проявляются признаками острого нарушения мозгового кровообращения. Чаще всего визуализируются в таламусе и базальных ганглиях и субкортикально. Признаками повреждений мелких сосудов мозга могут быть лакунарные инфаркты. Повреждение белого вещества (гиперинтенсивность) мозга также может быть признаком нарушений в мелких сосудах мозга. Клиническое значение микрокровоизлияний является предметом исследований. Микрокровоизлияния тесно связаны с клиникой когнитивных нарушений. Церебральная атрофия и расширение периваскулярных пространств могут указывать на возможные когнитивные изменения.

Докладчик подчеркнул, что достаточно часто БМС развивается без грубой клинической симптоматики, но поздние стадии ассоциированы с когнитивным снижением, высоким риском деменции и инсульта. Предполагают, что БМС — частая причи-

на сосудистой деменции, вносит значительный вклад в развитие сочетанной деменции. БМС является причиной почти 50% инсультов. Симптоматика БМС включает различные синдромы и симптомы. Особенности когнитивных нарушений у больных с БМС головного мозга заключаются в постепенном начале заболевания. Часто когнитивные нарушения носят латентный характер. Особенности когнитивных нарушений во многом зависят от локализации и количества «немых» инфарктов: преобладает лобно-подкорковый профиль деменции с ранним развитием регуляторных, когнитивных, эмоциональных и поведенческих нарушений, включая депрессию и апатические нарушения. Новые очаги усиливают когнитивный дефицит. Характерно флуктуирующее течение. Когнитивные нарушения сочетаются с подкорковым, пирамидным, вестибуло-атактическим и другими синдромами. БМС и БА имеют общие факторы риска. Стратегия лечения больных с БМС заключается в выявлении и коррекции сосудистых факторов риска, улучшении мозговой гемодинамики, лечении неврологических симптомов и синдромов, а также курации собственно когнитивных нарушений. Для терапии применяют разные группы препаратов: ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин и др.), антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин), противовоспалительные препараты, другие препараты (церебролизин, цитиколин, ницерголин, экстракт гинкго билоба, нимодипин, винкамин).

Доклад **профессора Н. Ю. Бачинской** (ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины») был посвящен актуальным вопросам БА. Распространенность деменции в настоящее время достигла масштабов глобальной эпидемии. Во многом это связано с увеличением продолжительности жизни человека, поскольку известно, что возраст, или особенности типа старения мозга, является одним из основных факторов риска развития деменции, в частности альцгеймеровского типа. По прогнозам, к 2050 г. количество больных с деменцией составит 135 млн. За 110 лет после описания данного патологического состояния достигнут определенный успех в понимании БА.

Докладчик осветила этапы изучения БА с учетом биологии заболевания, биомаркеров, диагностики, эпидемиологии, факторов риска, генетических факторов, нейropатологических исследований, терапевтических моделей, гипотез. Современный этап изучения БА начался в 1970-х годах, когда были получены основные представления о патологических процессах, происходящих в мозге больных. 1990-е годы ознаменовались появлением симптоматической терапии, которая сегодня доступна в клинической практике. В 2000-е годы были проведены исследования мозга, результаты которых обнадеживают.

Основными известными патоморфологическими признаками БА являются сенильные бляшки с

β -амилоидом и нейрофибрилярные клубочки, возникающие вследствие гиперфосфорилирования τ -протеина. Для экспериментального изучения данного состояния в 1995 г. была разработана первая трансгенная модель с гиперэкспрессией β -амилоида. Начался активный поиск специального патогенетического лечения. В 1999 г. состоялось первое доклиническое исследование вакцины против β -амилоида у животных. В настоящее время проводятся клинические исследования с использованием антител против β -амилоида у пациентов с БА.

Прогресс в изучении БА связан с генетическими исследованиями. Выделены гены, с которыми связаны редкие семейные формы БА с ранним началом, а также гены, повышающие риск развития заболевания.

В настоящее время ряд генетических биомаркеров позволяют не только оценить риск развития БА, но и определить характер ответа пациента на базовую терапию. Современные технологии позволяют визуализировать и количественно оценивать отложения β -амилоида в мозге пациентов. Доступным стало также определение уровня β -амилоида и τ -протеина в цереброспинальной жидкости. Данный подход обеспечивает раннюю и дифференциальную диагностику БА. Результаты исследований, проведенных в последнее десятилетие, свидетельствуют о том, что патологический процесс при БА развивается задолго до появления ранних симптомов болезни. Этот факт, а также результаты других исследований биомаркеров деменции привели к пересмотру клинической классификации БА.

На данном этапе выделяют I фазу — пресимптоматическую, или доклиническую, II фазу — симптоматическую, характеризующуюся умеренными изменениями в когнитивной сфере, III фазу — с симптомами возможной и вероятной БА. Выделение синдрома умеренных когнитивных нарушений открывает новые возможности для современных исследований, особенно для изучения факторов риска развития деменции в будущем, а также получения новых данных относительно защитных факторов и ранней профилактики БА. В новом диагностическом и статистическом руководстве DSM-V термин «деменция» заменен на «большое нейрокогнитивное расстройство», а «синдром умеренных когнитивных нарушений» — на «малое нейрокогнитивное расстройство», что призвано уменьшить стигматизацию больных. В докладе также были освещены особенности лечения синдрома умеренных когнитивных нарушений и БА (ингибиторы ацетилхолинэстеразы — нейромидин, донепезил, ривастигмин, галантамин; антагонист NMDA-рецепторов — мемантин; Когнифен; витамины, в частности витамин B₅/Когнум; EGB761 и др.) и подходы к разработке национальной стратегии противостояния БА и другим видам деменции.

Профессор О. Е. Коваленко (Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика) представила доклад на тему «Когнитивные расстройства у больных с вертебробазилярными нарушениями: патогенетические и лечебные аспекты». За последние 10 лет в Украине заболеваемость цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) возросла вдвое и составила 8200 случаев на 100 тыс. населения.

По данным МЗ Украины, на долю хронических нарушений мозгового кровообращения приходится 96 % в структуре сосудистых заболеваний. Они являются основной причиной инвалидизации. Сосудистые когнитивные нарушения значительно снижают качество жизни пациентов. При таких нарушениях имеет место недостаточность работы ряда мозговых структур, обусловленная, в частности, нарушением микроциркуляции в вертебробазилярном бассейне (ВББ). На продвинутых стадиях между дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) и сосудистой деменцией можно ставить знак равенства. Выделяют атеросклеротическую (чаще поражены крупные сосуды), гипертоническую (чаще поражены мелкие сосуды) и смешанные формы ДЭ. Причинами появления ДЭ являются шейный остеохондроз, вегетососудистая дистония, ревматизм, системные гемодинамически значимые нарушения. Выделяют ДЭ с нарушениями в каротидном бассейне и ВББ. Специфическими для развития ДЭ в ВББ могут быть такие факторы, как следствие травмы, длительное перенапряжение мышц шеи и позвоночника, дегенеративные изменения шейного отдела позвоночника, нестабильность шейных позвонков.

Вертебробазилярная зона кровоснабжает ряд мозговых зон, вовлеченных в когнитивное функционирование, например, задние и медиобазальные отделы коры, мозжечок. Особенность клинических проявлений вертеброгенных нарушений заключается в том, что собственно церебральные симптомы обусловлены дисгемическими явлениями мозговых структур, которые соответствуют зонам нарушенного кровообращения. Вертебральные нарушения кровоснабжения могут проявляться возникновением или ускорением дегенеративных процессов в шейном отделе позвоночника. Рефлекторные сосудистые реакции в первую очередь проявляются спазмом наиболее дистальных отделов сосудов, то есть влияют на микроциркуляцию в соответствующих отделах мозга, позвоночника и околопозвоночных тканей. При вертеброгенных нарушениях может возникнуть синдром когнитивных и эмоциональных расстройств, для которого характерно снижение темпа речи, появление грамматических ошибок, общей расторможенности на фоне снижения настроения. Для диагностики вертеброгенных сосудистых когнитивных расстройств необходимо провести комплексное клиническое, инструментальное (ультразвуковое

исследование сосудов головы и шеи, рентгено-спондилография шейных отделов позвоночника с функциональными пробами, магнитно-резонансная томография, электроэнцефалография), лабораторное (липидограмма, глюкоза в крови) исследование, а также оценку когнитивных функций с помощью нейропсихологического обследования (MMSE/Монреальская шкала).

Для успешной терапии вертеброгенных сосудистых когнитивных нарушений необходимо правильное сочетание поведенческих, физиотерапевтических, психологических и фармакологических методов. Основными мишенями для фармакотерапии являются: артериальная гипертензия, микроциркуляторные нарушения, эмоциональные и когнитивные расстройства. Одним из препаратов выбора может быть Нейромидин, сочетающий ряд патогенетически обусловленных механизмов воздействия на ЦНС. В случае умеренно выраженных когнитивных нарушений возможно применение мемантина (Мембрала). Наряду с применением фармакологических препаратов лечение предусматривает реабилитационный курс упражнений и самомассажа, которому врач может обучить пациента.

Доклад профессора **О. О. Копчак** (ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины»), Киевский медицинский университет) был посвящен когнитивным нарушениям при цереброваскулярной патологии и их лечению. Были освещены определения понятий «сосудистые когнитивные расстройства», «умеренные сосудистые когнитивные нарушения», «сосудистая деменция». Особое внимание уделено проблеме синдрома умеренных когнитивных нарушений, а также факторам риска когнитивных нарушений при старении. Показано, что вероятность развития деменции возрастает с каждым сосудистым эпизодом. Проанализирована роль нарушения корково-подкоркового взаимодействия в развитии сосудистого когнитивного дефицита. Приведены стратегические зоны сосудистых очагов в веществе головного мозга, которые сопровождаются сосудистой деменцией. Детально освещена роль немедикаментозной профилактики когнитивных нарушений, в частности, положительное влияние аэробных физических нагрузок на когнитивные функции. Лечение сосудистых когнитивных нарушений предусматривает влияние на основной патологический процесс (лечение цереброваскулярных заболеваний), выявление и коррекцию сосудистых факторов риска, предупреждение ишемических эпизодов, лечение сопутствующей соматической патологии, применение препаратов для улучшения когнитивных функций.

Докладчик обратила внимание на целесообразность раннего начала лечения с использованием нейропротекторных препаратов. К препаратам, которые улучшают когнитивные функции, относятся средства, воздействующие на нейротрансмиттерные системы: холиномиметики — ин-

гибиторы холинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин), предшественники ацетилхолина (холина альфосцерат (глиатилин)), ингибиторы NMDA-рецепторов. Необходимо также использовать препараты с нейрометаболическим, нейропластическим и вазоактивным механизмом действия. Учитывая роль холинергической нейротрансмиссии в процессах обучения и памяти, для лечения когнитивных нарушений разной степени выраженности следует применять предшественники ацетилхолина (холина альфосцерат (глиатилин)) и ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Представлены положительные результаты собственных исследований использования холина альфосцерата у больных с синдромом умеренных когнитивных нарушений на фоне ДЭ и МС. Профилактика когнитивных нарушений возможна. Новые лекарственные препараты и подходы находятся в стадии разработки.

Старший научный сотрудник ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины» **В. А. Холин** представил доклад на тему «Современный менеджмент больных с когнитивными и поведенческими нарушениями при болезни Альцгеймера». Проблема диагностики БА сопряжена с рядом важных и порой лимитирующих факторов. Во-первых, на ранних стадиях БА не всегда возможно быстро определить причину жалоб на снижение познавательных функций у пациента, а также насколько снижены когнитивные функции больного относительно его преморбидного уровня. Во-вторых, оценка уровня когнитивных функций требует проведения хотя бы скринингового нейропсихологического тестирования для количественной оценки когнитивного дефицита. Для установления диагноза необходимо исключить факторы, которые могут быть причиной развития когнитивных нарушений, лечение которых может привести к обратному развитию когнитивного дефицита. На ранних стадиях болезни в рутинной практике правильный диагноз часто не устанавливают. На умеренно-тяжелой стадии заболевания постановка диагноза менее затруднительна, поскольку симптоматика достаточно ясна и демонстративна. При постановке диагноза следует сначала удостовериться в наличии синдрома деменции, потом уточнить причину ее развития. Для этого необходимо проанализировать жалобы больного и провести тщательный сбор анамнеза, оценить негативное влияние симптомов на повседневную деятельность индивида, выявить появление или ухудшение симптомов в течение последних 6 мес, удостовериться в отсутствии изменения сознания, исключить патологию, которая может быть причиной когнитивного дефицита, подтвердить с помощью нейропсихологических тестов когнитивный дефицит.

Поскольку при БА возникают когнитивные, эмоциональные и поведенческие нарушения, эффективный медицинский менеджмент предусма-

триває комплексний підхід к ліченню. Для лічення когнітивних порушень цілесобразно назначать інгібіторы ацетилхолінестеразы і мемантин; для впливання на емоціональні порушення — антидепрессанти (чаще всего — из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина). Сложнее всего купировать нейропсихиатрические/поведенческие симптомы при БА. Первой линией выбора для воздействия на нейропсихиатрические симптомы является использование методик коррекции поведения. В случае их неэффективности либо выраженных поведенческих нарушений назначают нейролептики. Терапию следует начинать с минимальной дозы, внимательно следить за возможным профилем побочных явлений (экстрапирамидные нарушения и удлинение интервала QT на электрокардиограмме). Длительность приема нейролептиков желателно ограничить минимально возможным периодом. Для влияния на нейропсихиатрические симптомы при БА чаще всего используют атипические нейролептики: кветиапин, респеридон, реже — оланзапин. Состояние пациента рекомендуется оценивать каждые 3—6 мес, при необходимости изменить лечение. Для эффективного ведения пациентов с БА необходимо находиться в тесном контакте с лицами, осуществляющими уход.

В докладе профессора И. Н. Карабань (ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины») была освещена проблема когнитивных нарушений при болезни Паркинсона (БП). Приведены основные клинические проявления БП, особенности течения заболевания и развития нейродегенеративного процесса. Показано, что нейропсихиатрические симптомы могут определяться за 4 года до основных клинических симптомов заболевания. Докладчик проанализировала роль дофаминергических путей, задействованных в формировании памяти, внимания, концентрации, эмоций, настроения, мотиваций. У пациентов с БП легкие когнитивные расстройства определяются в 10% случаев, умеренные когнитивные расстройства лобного типа — в 21%, умеренные когнитивные расстройства амнестического типа — в 10%, деменция — в 19%. Была представлена клинко-патологическая взаимосвязь нервно-психических нарушений при БП. Когнитивные нарушения при БП проявляются брадифренией, снижением умственной работоспособности, брадилалией, брадимнезией, вязкостью мышления, нарушением зрительно-пространственных функций и памяти. Изменения в эмоциональной сфере характеризуются нарушением настроения, сна, депрессией, тревожностью. Нейропсихологические нарушения при БП могут быть обусловлены: первичным нейродегенеративным процессом с вовлечением структур головного мозга, имеющих отношение к регуляции когнитивных функций и аффективных процессов; влиянием противопаркинсонических

или других лекарственных средств; сопутствующими (коморбидными) дегенеративными, сосудистыми или метаболическими поражениями мозга; возрастными изменениями ЦНС; психологической реакцией на прогрессирующее инвалидизирующее заболевание. Автор остановилась на типологии деменции у больных БП. Были освещены особенности когнитивного профиля при БП, БА и деменции с тельцами Леви, критерии диагностики деменции, ассоциированной с БП. Проанализирована роль лечения, в частности амантадином, в предупреждении развития когнитивных нарушений при БП. Показана целесообразность лечения ингибитором ацетилхолинэстеразы ривастигмином и мемантином когнитивных нарушений при БП. В конце своего доклада профессор И. Н. Карабань сообщила о проведении 2—3 ноября 2017 г. в Киеве конференции на тему «Экстрапирамидные заболевания и возраст».

Доклад профессора Л. И. Соколовой и Ю. В. Хижняк (Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца) был посвящен когнитивным нарушениям при рассеянном склерозе (РС) — гетерогенном заболевании, которое согласно современным представлениям сопровождается изменениями в неврологическом статусе, психоэмоциональными (в виде депрессии и тревожности) и когнитивными расстройствами, а также нарушением качества жизни. Еще Ж.-М. Шарко в 1861 г. отмечал, что больные РС имеют выраженные нарушения памяти, замедленное формирование понятий и концепций, теряют тонкость мышления и эмоций. В XX ст. для РС доминировало определение «эйфорическая деменция». На современном этапе выявляют нарушения кратковременной и отсроченной памяти, особенно процессов воспроизведения, поддержания активного внимания и времени его переключения, скорости сенсомоторных реакций, абстрактного и концептуального мышления, зрительного восприятия. Когнитивные нарушения определяются при всех типах течения: ремиттирующем, первично- и вторично-прогрессирующем РС. Нейропсихологические тесты выявляют когнитивные нарушения уже в дебюте РС, при клинически изолированном синдроме. Наличие когнитивной дисфункции на ранних стадиях болезни коррелирует с более высокой скоростью прогрессирования заболевания в будущем. Когнитивные нарушения могут значительно влиять на качество жизни и состояние пациента даже при отсутствии выраженных очаговых расстройств. Были освещены теории развития когнитивных нарушений при РС и их диагностика. Представлен алгоритм диагностики ремиттирующего и прогрессирующего РС. Проанализированы шкалы и тесты для оценки когнитивного статуса при РС. Представлены результаты собственных исследований, посвященных изучению структуры и динамики когнитивных нарушений у пациентов при лечении препаратами,

изменяющими течение РС. У больных РС выраженность когнитивных нарушений зависит от характера течения и длительности болезни, возраста больных. Когнитивный дефицит при РС характеризуется нарушением зрительно-пространственного восприятия, внимания, абстрактного мышления и оперативной памяти. Частота когнитивного дефицита у больных РС молодого возраста составляет 73,2%. Почти у половины пациентов диагностируют умеренные когнитивные нарушения. Показатели когнитивных вызванных потенциалов Р300 у больных РС коррелируют с данными тестирования по шкалам.

В своем докладе **профессор Ю. И. Головченко, профессор Т. Н. Слободин, А. В. Горевой** (Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика) осветили особенности когнитивных нарушений у пациентов с ортостатической гипотензией. Были представлены факторы риска развития деменции сосудистого и нейродегенеративного (БА и БП) генеза. Проанализирована этиология ортостатической гипотензии. Показано, что ортостатическая артериальная гипотензия может возникнуть при первичном поражении ЦНС и/или автономной (вегетативной) нервной системы; вторичном вовлечении вегетативной нервной системы; при относительно интактной вегетативной нервной системе (ортостатическая артериальная гипотензия со сниженным объемом циркулирующей крови). Ее появление могут также индуцировать внешние факторы (прием ряда лекарственных препаратов, длительное пребывание в горизонтальном положении, гемодиализ, интоксикация солями тяжелых металлов и др.). Актуальным является изучение роли ортостатической гипотензии в развитии когнитивных нарушений. Представлены результаты собственных исследований пациентов с ДЭ II стадии, БА, БП и здоровых лиц. Установлена корреляция между результатами когнитивных исследований и особенностями суточного профиля артериального давления (АД). Факторами риска когнитивных нарушений являются чрезмерное ночное снижение АД, широкий диапазон колебаний АД в течение суток, независимо от средних показателей АД. Установлено статистически значимое снижение когнитивных функций в доменах памяти, внимания, исполнительных функций. При ортостатической гипотензии у пациентов с БА чаще отмечаются нарушения в доменах памяти, внимания, речи, у пациентов с БП — в доменах памяти, внимания, исполнительных функций, мышления. При ДЭ II стадии ортостатическая гипотензия ассоциировалась с нарушением ориентации во времени и пространстве, внимания, счета, памяти, речи, исполнительных функций.

Доклад **профессора Ю. И. Головченко, д. мед. н. Т. И. Насоновой** (Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика) был посвящен когнитивным и эмоци-

ональным нарушениям у пациентов с ЦВЗ при МС. Последний выявляют у 44% лиц старше 50 лет. В XXI в. сердечно-сосудистые заболевания будут основной причиной смертности населения разных стран. МС имеет большее прогностическое значение для риска сердечно-сосудистых событий, чем его компоненты. В последние годы распространенность ЦВЗ увеличилась в два раза. Отмечают тенденцию к увеличению частоты ЦВЗ среди лиц молодого и среднего возраста, что обусловлено распространенностью основных причин (атеросклероз, артериальная гипертензия, кардиальная патология, сахарный диабет (СД), васкулиты, патология свертывающей системы крови, дислипидемия и др.) и дополнительных корригируемых факторов риска — социально обусловленных влияний: курение, стрессы, избыточное потребление алкоголя, малоподвижный образ жизни. К основным клиническим проявлениям хронических ЦВЗ у пациентов с МС относят: когнитивные нарушения; эмоциональные расстройства (тревожность, депрессия), астения; очаговый неврологический дефицит; вегетативные нарушения. Механизм развития когнитивных нарушений при МС связан с неблагоприятным влиянием его компонентов. При комбинации нескольких факторов риска частота развития когнитивных расстройств существенно увеличивается. Когнитивное снижение в значительной степени зависит от инсулинорезистентности. Головной мозг крайне чувствителен к изменению уровня глюкозы. Риск умеренных когнитивных нарушений повышается с увеличением содержания гликированного гемоглобина у больных как с сахарным диабетом, так и без него. Гиппокамп и лобные доли — мишени МС, что связано с высокой потребностью в глюкозе этих структур головного мозга. В многочисленных исследованиях показана связь между сахарным диабетом 2 типа, ожирением, артериальной гипертензией (особенно у лиц среднего возраста) и повышением риска развития БА в пожилом возрасте. Аффективные нарушения у больных с хроническими ЦВЗ могут носить реактивный характер по отношению к когнитивным нарушениям, снижают качество жизни и приверженность к лечению. Докладчики проанализировали причинно-следственную связь между МС, тревожными и когнитивными расстройствами. Были представлены результаты собственных исследований объема отдельных церебральных структур при помощи магнитно-резонансного сканирования у пациентов с хроническими ЦВЗ на фоне МС. В докладе были также проанализированы основные направления терапии с учетом контроля факторов риска, немедикаментозного лечения, возмещения дефицита холинергической и ГАМК-эргической нейротрансмиссии, нейротрофической и симптоматической терапии.

В докладе **профессора Е. А. Хаустовой** (Национальный медицинский университет имени А. А. Бо-

гомольца) были освещены поведенческие расстройства при деменции. Автор проанализировала демографические тенденции в мире и Украине. Отмечен рост количества пациентов, страдающих деменцией, как в развивающихся, так и в развитых странах, что сопровождается высокими затратами на лечение таких пациентов. Высокая стоимость лечения больных с деменцией обусловлена необходимостью ухода за ними. Основные заболевания, сопровождающиеся когнитивными нарушениями, включают нейродегенеративные, цереброваскулярные, инфекционные, дисметаболические и токсические расстройства, травматические повреждения головного мозга, эпилепсию и др. Автор представила алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики форм деменции, проанализировала особенности когнитивных нарушений, а также поведенческие и психологические симптомы при деменции. Были освещены главные принципы курации. Показано, что основным приоритетом оказания помощи больным является сотрудничество с ними. Лечение основных форм деменции предусматривает биологическую (компенсаторная/заместительная, протективная, противовоспалительная терапия, психофармакотерапия продуктивных психопатологических расстройств) и психосоциальную (психологическая коррекция, социальная помощь) терапию.

Современная система охраны психического здоровья большое внимание уделяет профилактике поведенческих и личностных расстройств (психиатрическая помощь, немедицинская реабилитация, сопровождение). Представлен алгоритм менеджмента поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией. Для лечения пациентов с БА используют донепезил, галантамин, ривастигмин, мемантин с учетом степени выраженности заболевания, а также программы когнитивной стимуляции. При сосудистой деменции важное значение имеет вторичная профилактика ЦВЗ. Фармакологическое вмешательство при нарушениях поведения у пациентов с деменцией предусматривает назначение антидепрессантов (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, тразодона, нефазодона), атипичных антипсихотиков (рисперидона, кветиапина, оланзапина), антиконвульсантов (дивальпрокса, габапентина), бензодиазепинов короткого действия. Особое внимание уделено возможности использования мультимодального стимулятора серотониновой системы Триттико, который доказал свою эффектив-

ность при расстройствах поведения у пациентов с деменцией, сравнимую с таковой сильнодействующих антипсихотиков, и хорошую переносимость даже у пациентов старшего возраста. Пациентам с БА, сосудистой деменцией или деменцией смешанного типа с легкими и умеренными некогнитивными симптомами не следует назначать антипсихотические препараты из-за возможного повышения риска развития цереброваскулярных явлений и смерти. По показаниям используют антидепрессанты, в частности тразодон.

В докладе профессора **К. М. Логановского** и **К. В. Куца** (Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины) были представлены результаты собственных исследований оценки преморбидного коэффициента интеллектуальности и когнитивных вызванных потенциалов Р300 как биодетекторов влияния малых доз ионизирующей радиации на головной мозг. Целью работы была верификация и объективизация нарушений когнитивного функционирования при хронической цереброваскулярной патологии в отдаленный период после влияния малых доз ионизирующей радиации у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Были представлены структура цереброваскулярной патологии в основной группе и группе сравнения (хроническая ишемия мозга), а также дозиметрическая характеристика основной группы. Методы обследования: клинические, нейропсихологические, психометрические, психофизиологические, статистические. В результате проведенных исследований установлено, что объективным психофизиологическим критерием нейрокогнитивного дефицита при воздействии малых доз ионизирующего излучения является дозозависимое уменьшение амплитуды и увеличение латентного периода когнитивного компонента Р300 в проекции заднего отдела верхней височной извилины (зона Вернике). Оценка преморбидного коэффициента интеллекта (IQ) — это надежный критерий при экспертизе утраты когнитивного функционирования. При действии малых доз ионизирующего излучения отмечен интеллектуальный дефицит за счет преимущественного дефицита вербального IQ, что может свидетельствовать об ускоренном радиационном старении головного мозга.

С видеозаписью докладов конференции можно ознакомиться на сайте Института геронтологии: geront.kiev.ua

Подготовили Н. Ю. Бачинская, В. А. Холин
Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца

Від наукового пошуку до практичного втілення (результати науково-практичної конференції)

У великому конференц-залі Національного академії наук України у м. Києві 12—13 жовтня 2017 р. відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики та лікування захворювань нервової системи». Захід було організовано за участю Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, ГО «Академія практикуючих неврологів» та компанії «Медіамед».

План конференції передбачав проведення одного пленарного і трьох секційних засідань, симпозиуму та майстер-класу, на яких було обговорено актуальні питання етіопатогенезу, клініко-діагностичних критеріїв, лікувальної тактики і профілактики неврологічних захворювань. У роботі взяли участь представники Білорусії, Туреччини, України — провідні вчені з вищих медичних навчальних закладів, науково-дослідних інститутів та клінічних лікарень. Серед учасників були фахівці різних спеціальностей (неврологи, нейрохірурги, дитячі неврологи, педіатри, психіатри, психологи, анестезіологи, інфекціоністи, лікарі загальної практики—сімейної медицини, терапевти, кардіологи, ендокринологи, окулісти, дерматологи, фізіотерапевти, рефлексотерапевти, нейрофізіологи, наркологи). Участь у конференції була безкоштовною.

Програма науково-освітнього заходу охоплювала широке коло питань, які стосувалися сучасної стратегії корекції ендотеліальної дисфункції, лікування початкових виявів цереброваскулярної па-



Члени оргкомітету та співробітники кафедри неврології НМУ імені О. О. Богомольця

тології, комплексної нейропротекції в неврології, корекції енергодефіциту, нейрохірургічного лікування аневризм та оклюзійно-стенотичних уражень церебральних артерій. У центрі уваги були також проблеми структурної пластичності мозку при ішемії, зокрема на тлі цукрового діабету, клініко-нейровізуалізаційного зіставлення у випадках мігренозного статусу. Окрему увагу приділяли обговоренню когнітивних порушень і синдрому втоми у післяінсультний період на тлі розсіяного склерозу за наявності коморбідної судинної патології та метаболічного синдрому. Жваву дискусію викликали аспекти нейрозапального генезу хвороби Паркін-



Уважні слухачі — учасники конференції



Привітальне слово до учасників конференції Т. М. Черенько, проректора з наукової роботи НМУ імені О. О. Богомольця

сона, маніфестованої вірусної інфекції, паранеопластичних синдромів.

З привітальним словом до учасників конференції звернулася проректор з наукової роботи Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, професор кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця Т. М. Черенько.

Пленарне засідання відкрила заслужений діяч науки і техніки України професор ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» (м. Київ) І. М. Карабань доповіддю на тему «Сучасна стратегія корекції ендотеліальної дисфункції в комплексному лікуванні неврологічних захворювань». Вона висвітлила сучасні уявлення про роль ендотелію у продукції низки біологічно активних речовин нейрогуморальної регуляції судинного тону і підтриманні судинного гомеостазу. На думку професора, порушення функції ендотелію є ключовим у розвитку багатьох судинних і нейродегенеративних захворювань, а медикаментозні засоби корекції ендотеліальної дисфункції шляхом оптимізації вироблення NO мають відновити антитромботичні, протизапальні та антипроліферативні ендотеліальні механізми.

Доповідь «Комбінована нейропротекція в ангіоневрології: стратегія і можливості» керівника відділу інформаційного аналізу ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» С. Г. Бурчинського була присвячена проблемі вибору ефективного нейропротекторного засобу в лікуванні цереброваскулярних захворювань. Прагнення захистити мозок від незворотних змін в умовах хронічної судинної патології пояснює той факт, що близько 90% таких пацієнтів отримують два, три нейропротекторних препарати і більше. Для зменшення ризиків терапії та підвищення комплаєнсу доцільно використовувати засоби із комплексним впливом на метаболічну, нейромедіаторну та судинну ланки ішемічного каскаду. Доповідач детально описав механізм дії препаратів з мультимодальним специфічним мембранопротекторним впливом.



С. Г. Бурчинський, керівник відділу інформаційного аналізу ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»

Завідувач кафедри неврології № 2 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (м. Київ), професор О. В. Ткаченко представила доповідь на тему «Паранеопластичні неврологічні синдроми: клінічні та діагностичні характеристики». Аналіз даних літератури і результатів власних клінічних спостережень паранеопластичних синдромів виявив неспецифічність неврологічних виявів, інколи їх мінімальну вираженість, наявність клінічної дисоціації, поєднання неврологічних розладів з паранеопластичними змінами інших органів і систем. Було запропоновано алгоритм виявлення онкомаркерів залежно від неврологічного синдрому, але лабораторні дані не завжди відображують наявність паранеопластичного синдрому і можуть бути відстроченими.

Не меншу цікавість аудиторії викликала доповідь професора Інституту фізіології імені О. О. Богомольця НАН України (м. Київ) Г. Г. Скибо «Структурна пластичність мозку при ішемії». Було продемонстровано експериментальні моделі церебральної ішемії, ультраструктурний аналіз синаптичних терміналей, зміни синаптичних терміналей CA1 зони гіпокампа під ішемічним впливом. Статистично значуще збільшення контактів між гліальними елементами та синаптичними терміналями після ішемічного впливу вказує на активацію гліальних клітин і можливе залучення їх до модуляції нейрональної функції та пластичної перебудови пошкодженої ділянки мозку. Зазначено, що в експерименті трансплантовані клітини виживають у мозку ішемізованих тварин до 90 днів після трансплантації та диференціюються як в астроцити, так і в нейрони, здатні утворювати синапси з нейронами гіпокампа реципієнта.

Перше секційне засідання конференції розпочав виступ доктора медичних наук М. А. Трещинської (Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ) «Сучасні підходи до діагностики і лікування початкових виявів цереброваскулярних захворювань». Було представлено етіопатогенетичну класифікацію захво-



О. О. Копчак, завідувач кафедри неврології, психіатрії, рефлексотерапії та мануальної терапії ПВНЗ «Київський медичний університет»

рювань дрібних церебральних судин, висвітлено особливості патології лептоменінгеальних та інтрапаренхіматозних артерій, капілярів і дрібних вен, які на відміну від великих артерій неможливо візуалізувати *in vivo*. Відзначено, що зменшення щільності зв'язків між різними структурами головного мозку внаслідок патології дрібних судин відображується зокрема на когнітивних функціях пацієнта.

Особливості когнітивних порушень у пацієнтів при коморбідності цереброваскулярної патології та метаболічного синдрому висвітлено у доповіді завідувача відділу вікової фізіології та патології нервової системи ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» професора Н. Ю. Бачинської та завідувача кафедри неврології, психіатрії, рефлексотерапії та мануальної терапії ПВНЗ «Київський медичний університет» доктора медичних наук О. О. Копчак. За даними авторів, метаболічний синдром асоціюється з вираженішими когнітивними розладами в усіх вікових групах хворих з дисциркуляторною енцефалопатією (порівняно з відповідними пацієнтами без метаболічного синдрому), особливо в осіб похилого і старечого віку.

Питанню терапії розладів когніції були присвячені доповіді С. Г. Бурчинського «Мультиmodalна активація когнітивної сфери як терапевтичної стратегії в неврології» та завідувача кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, професора Л. І. Соколової «Післяінсультні когнітивні порушення та їх корекція».

Друге секційне засідання розпочалося з розгляду нейрохірургічних підходів до лікування окремих форм судинної патології головного мозку, запропонованих завідувачем відділення невідкладної судинної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України» (м. Київ) кандидатом медичних наук В. В. Морозом. Було представлено відеоматеріал операцій із застосуванням екстра-інтракраніального та інтра-інтракраніального мікроанастомозу в лікуванні складних артеріальних аневризм головного мозку, а також використання екстра-інтракраніального мі-

кроанастомозу в лікуванні оклюзійно-стенотичних уражень церебральних артерій.

Про результати власних досліджень морфологічних характеристик тканин головного мозку в разі церебрального інсульту в пацієнтів із цукровим діабетом доповіла професор кафедри внутрішньої медицини № 2 Донецького національного медичного університету (м. Лиман) Т. Є. Михайличенко. За даними патоморфологічного дослідження встановлено, що на тлі порушень ангіоархітекtonіки судин мікроциркуляторного русла були виражені зміни внутрішньомозкових артерій у вигляді фібриноїдного некрозу, периваскулярного фіброзу, гіалінозу. До специфічних патоморфологічних ознак також слід віднести випадіння нейронів і виражену дистратифікацію I—IV шарів кори лобної і скроневої часток головного мозку.

Представниця ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава) кандидат медичних наук І. І. Дельва на підставі даних літератури і власних спостережень визначила післяінсультну патологічну втому як мультикомпонентне явище. Було висвітлено предиктори розвитку та особливості клінічного перебігу патології. Рекомендації щодо діагностики та ефективного менеджменту патологічної втоми були надані з позицій доказової медицини.

Проблема розвитку церебрального інсульту на тлі маніфестованої вірусної інфекції було висвітлено у доповіді доцента кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця кандидата медичних наук Н. С. Турчиної. Було представлено дані літературних джерел і результати власних досліджень щодо частоти виникнення ішемічного інсульту з вірусною коморбідністю, визначено її вплив на процеси відновлення неврологічних функцій таких хворих.

Традиційно у нашому науково-освітньому заході беруть участь науковці та практичні лікарі з Білорусії. Цього разу було заслухано доповідь Н. Є. Алейнікової (УЗ «5-та міська клінічна лікарня», м. Мінськ) «Нейрозапалення за хвороби Паркінсона: факт чи



В. В. Мороз, завідувач відділення невідкладної судинної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України»



Н. Є. Алейнікова, лікар УЗ «5-та міська клінічна лікарня» м. Мінська (Білорусь)

фікція?». Результати проведеного дослідження засвідчили наявність запальних реакцій у сироватці крові та лікворі пацієнтів з хворобою Паркінсона. Підвищений рівень кортизолу може корелювати з неспецифічною імунною і запальною відповіддю у частини пацієнтів з цією патологією.

Доцент кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця кандидат медичних наук К. В. Антоненко присвятила свій виступ характеристиці головного болю у пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу. За даними доповідача, цефалгічний синдром трапляється у 38,1% пацієнтів з гострим ішемічним інсультом, частіше — у пацієнтів жіночої статі та осіб з локалізацією ураження в басейні задньої циркуляції, при атеротромботичному підтипі інсульту. У понад 80% пацієнтів головний біль має клінічні ознаки головного болю напруження.

Проблему невідкладних станів у неврології висвітлювала у своїй доповіді «Клініко-нейровізуалізаційне зіставлення у хворих на мігрень, ускладнену мігренозним статусом» Ю. П. Дідкова (Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 2, м. Київ). За результатами проведеного клінічного дослідження виявилось, що у хворих на мігрень, ускладнену мігренозним статусом, спостерігається характерне формування початкових ознак атрофічного процесу та формування дрібновогнищевих зон гліозу як результат перенесеної ішемії на тлі мігренозного статусу.

Другий день конференції розпочався симпозиумом на тему «Методи регенеративної медицини в неврології». З доповіддю «Терапевтичний потенціал постнатальних мультипотентних стовбурових клітин — похідних нервового гребеня» виступив науковий співробітник ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України» (м. Київ), головний біолог біотехнологічної лабораторії Ілава regeneration Медичної компанії Ілава (м. Київ) Р. Г. Васильєв. Лікар-нейрохірург Медичної компанії Ілава В. Ф. Грицик презентував доповідь на тему «Застосування клітинних технологій у лікуванні

спинномозкових травм та гриж міжхребцевих дисків». Метою оригінальних досліджень була клінічна апробація методів регенеративної медицини в нейрохірургії та неврології з оцінкою їх безпечності та ефективності, а також визначення перспективних напрямів використання клітинних технологій. Методику паравертебрального введення аутологічних і аlogenних мультипотентних стовбурових клітин застосовано у хворих з нейрокомпресійним синдромом, спричиненим грижею міжхребцевих дисків, больовим синдромом на тлі асептичного спондилодисциту, а також з наслідками травматичного ушкодження спинного мозку. Обнадійливі результати дослідження вказують на доцільність розвитку регенеративної медицини.

Професор кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, заступник генерального директора з наукової діяльності Медичної компанії Ілава В. С. Мельник висвітлював перспективу застосування методів регенеративної медицини у неврологічній практиці. Він повідомив про низку клінічних випробувань клітинної терапії при бічному аміотрофічному склерозі, хворобі Паркінсона, розсіяному склерозі, мозковому інсульті, які заплановані або тривають у різних країнах. Доповідач підкреслив відсутність інформації про небезпеку застосування стовбурових клітин, отриманих із дорослого організму, і потенційну користь, яка може переважити ризики у хворих на неврологічні захворювання.

Третє секційне засідання відкрив старший науковий співробітник Інституту травматології та ортопедії НАМН України (м. Київ) кандидат медичних наук Я. В. Фіщенко. У його виступі, присвяченому диференційній діагностиці болю у спині, зазначено важливість змін клубово-крижового суглоба у розвитку цього больового синдрому. Особливу увагу приділено діагностичним тестам для виявлення дисфункції клубово-крижового зчленування. Оцінено ефективність лікувальних блокад і методу безперервної радіочастотної абляції за такої патології.



В. С. Мельник, декан медичного факультету № 1 НМУ імені О. О. Богомольця, професор кафедри неврології НМУ імені О. О. Богомольця



Емір Русен, консультант відділення неврології клініки Medical Park м. Стамбул (Туреччина)

Вертеброгенним ураженням нервової системи була присвячена доповідь «Підвищення якості лікування попереково-крижових радикулопатій з використанням методів мануальної терапії» В. О. Євдокимова (Запорізька обласна клінічна лікарня, Центр лікування болю доктора Євдокимова, м. Запоріжжя). Доповідач повідомив власні дані щодо ефективності комплексної терапії хронічних вертеброгенних корінцевих синдромів, яка впливає на патогенез захворювання шляхом активації саногенетичних, зокрема антиноцицептивних механізмів, а також блокує невropатичний компонент болю.

Професор кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця О. А. М'яловицька виступила з доповіддю на тему «Прогностична оцінка розвитку когнітивних та емоційних порушень у хворих на розсіяний склероз» (співдоповідач Ю. В. Хижняк). Представлені результати клінічного дослідження свідчать про характерну множинність вогнищ ураження у 5—7 зонах головного мозку за наявності як депресії, втом, так і когнітивних розладів у хворих на розсіяний склероз. Відзначено переважання субтенторіальних вогнищ демієлінізації у разі виникнення депресії, а супратенторіальних — у разі розвитку когнітивної дисфункції та втом.

Завідувачка неврологічного відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва Л. О. Вакулєнко поділилася досвідом використання комплексних біорегуляційних препаратів для корекції енергодефіциту.

Новітні дані з проблеми розладів сну були представлені доповідачем із Туреччини Е. Рушеном (відділення неврології клініки Medical Park Başçelievler, Стамбул). Було висвітлено найпоширеніші форми порушень сну за наявності синуклеопатії, таупатії, інсульту, міастенії, хвороби Гентінгтона, бічного аміотрофічного склерозу тощо. Також було розглянуто дихальні та поведінкові розлади під час різних фаз сну. Доповідач дав вичерпні відповіді на запитання аудиторії щодо характеру порушень сну у хворих з набутими і спадковими захворюваннями нервової системи.

У форматі майстер-класу, який провела завідувач кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, професор Л. І. Соколова, було розглянуто тактику ведення пацієнтів із загостренням розсіяного склерозу.



Л. І. Соколова, завідувач кафедри неврології НМУ імені О. О. Богомольця

Було представлено алгоритм діагностично-лікувальних заходів з позицій доказової медицини, впроваджений у світову клінічну практику. Зазначено, що терапію необхідно розпочати не пізніше 2 тиж після розвитку загострення, а її золотим стандартом є пульс-терапія метилпреднізолоном. За необхідності ескалації терапії загострення застосовують ультрависокі дози в умовах спеціалізованого центру, а у разі протипоказань або недостатності ефекту — еферентні методи лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії.

Стендова доповідь «Вивчення діагностичної інформативності конституційно-біологічних та сомато-вісцеральних маркерів недиференційованої дисплазії сполучної тканини у хворих із спонділогенною вертебробазиллярною недостатністю» була підготовлена науковцями Харківського національного медичного університету — завідувачем кафедри неврології № 1 професором І. А. Григоровою, завідувачем кафедри неврології № 2, професором О. Л. Товажнянською та доцентом кафедри неврології № 2, кандидатом медичних наук Н. О. Некрасовою. Робота була присвячена вивченню особливостей фенотипу як предикторів розвитку цереброваскулярних порушень. Автори зазначили, що конституційно-біологічні та соматовісцеральні індикатори інтегративно відображують вплив фенотипових особливостей на формування ризику судинних порушень, що слід урахувати для уникнення серйозних порушень мозкового кровообігу в молодому віці.

Підготувала Т. А. Довбонос

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця

Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики та лікування захворювань нервової системи» (Київ, 12—13 жовтня 2017 року)

Н. С. ТУРЧИНА, Т. М. ЧЕРЕНЬКО

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Ішемічний інсульт у хворих з маніфестованою вірусною інфекцією: частота виявлення та зв'язок з неврологічним відновленням

Мета роботи — вивчити структуру вірусної і поширеної невірусної інфекції у хворих з ішемічним інсультом, а також ступінь неврологічного відновлення за різних видів вірусної персистенції.

Матеріали і методи. Обстежено 89 (39 (44,9%) чоловіків і 50 (55,1%) жінок, середній вік — $(62,08 \pm 1,29)$ року (від 36 до 92 років)) хворих з мозковим ішемічним інсультом (МИ) з анамнестичними клінічними виявами вірусної інфекції. За допомогою магнітно-резонансної томографії у 61 (68,5%) пацієнта верифіковано МИ, у 28 (31,5%) — транзиторну ішемічну атаку. Ступінь неврологічного відновлення оцінювали за шкалою NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) у 1-шу, на 7-му та 21-шу добу. Для визначення ДНК вірусів герпесу, грипу, аденовірусів, ентеровірусів, вірусів гострої респіраторної інфекції, а також поширених невірусних інфекцій (мікоплазми, уроплазми, токсоплазми, хламідій) застосовували полімеразну ланцюгову реакцію. Статистичне опрацювання отриманих результатів виконували з використанням пакета програм IBM SPSS Statistics 22.

Результати. ДНК HSV1 виявлено у 57,3% хворих ($p < 0,05$), HSV2 та HHV6 — у 38,2 та 32,6% відповідно. У 84 (89,9%) пацієнтів зафіксовано асоціацію

вірусів HSV2-HHV6, у 29 (32,6%) — HSV1-HSV2 ($p < 0,05$). Між терміном вірусної маніфестації і тяжкістю гострого порушення мозкового кровообігу виявлено слабкий статистично значущий обернено пропорційний зв'язок ($r = -0,237$, $p = 0,025$). Відсоток зниження бала NIHSS на 7-му та 21-шу добу обернено пропорційно корелював з наявністю деяких вірусів та їх поєднань, зокрема герпесвірусів або їх асоціацій HSV1-HSV2, HSV2-HHV6. Коефіцієнт кореляції між наявністю певних вірусів, кількістю стенозів, зокрема гемодинамічно значущих, дорівнював 0,19 у разі гострої респіраторної інфекції та 0,33 у разі поєднання HHV6-грип.

Висновки. Найчастіше у хворих з ішемічним інсультом з клінічною маніфестацією персистентної вірусної інфекції в анамнезі (протягом 1—90 діб до розвитку симптомів) виявляли ДНК вірусів HSV1, HSV2, HHV6. Наявність стенозу магістральних судин в екстракраніальному відділі, їх кількість та наявність гемодинамічно значущих стенозів корелювали з вірусною персистенцією HHV6 та/або асоціацією HHV6 і грипу. Наявність вірусів HSV1, HSV2, HHV6 та/або їх асоціацій погіршує відновлення неврологічних функцій у динаміці гострого післяінсультного періоду.

Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

Статті публікуються українською, російською або англійською мовою.

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

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори, міста, країни (для іноземців);
- текст (стаття — до 9 с.; огляд, проблемна стаття — до 12 с.; коротка інформація — до 3 с.). Увага! Питання про публікацію в журналі великої за обсягом інформації вирішується індивідуально;
- таблиці, малюнки, графіки, фотографії мають бути вставлені в текст;
- список цитованої літератури (загальна кількість не повинна перевищувати 20, для оглядів — 40, при цьому 50 % з них мають бути менше ніж п'ятирічної давнини);
- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 5 до 10 слів або словосполучень) **трьома мовами**: українською, російською та англійською (переклад має бути точним);
- поштову та електронну адресу, номер телефону одного з авторів для опублікування в журналі;
- фотографію першого автора (якщо авторів більше ніж два або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє), розміром не менше ніж 3 × 4 см;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті, поданий на наступній сторінці;
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

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

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

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

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

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі наукових статей.

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

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

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

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

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

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

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

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

Усі статті, що надійшли до редакції, 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 відповіді на запитання.

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

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

Статті надсилати на адресу:

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

E-mail: vitapol@i.com.ua, journals@vitapol.com.ua.

Ліцензійні умови використання наукової статті в «Українському неврологічному журналі»

Ліцензіар _____

(ПІБ автора, співавторів)

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

(назва статті)

згідно з нормами чинного законодавства України.

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

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

Ліцензіар

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

Зразки дублювання джерел англійською мовою

Стаття

Фуркало С. Н., Хасянова І. В., Власенко Е. А., Гиндич П. А., Кондратюк В. А. Особенности имплантации биорезорбирующих коронарных стентов у пациентов с ишемической болезнью сердца. Возможности клинического применения оптической когерентной томографии для оптимизации результатов // Серце і судини. — 2016. — № 2. — С. 30—37.

Furkalo SM, Khasyanova IV, Vlasenko OA, Gindich PA, Kondratyuk VA. Bioresorbable coronary stent implantation in patients with coronary artery disease. Clinical applications of optical coherence tomography for optimization of results (Rus). Serce i sudyny [Heart and vessels] (Ukr). 2016;2:30-37.

Амосова К. М. Кардіоміопатії: сучасний погляд на питання класифікації, етіології, діагностики та диференційної діагностики. Частина I // Серце і судини. — 2016. — № 2. — С. 7—20.

Amosova KM. Cardiomyopathies: modern view on the issues of classification, etiology, diagnosis and differential diagnosis. Part I (Ukr). Serce i sudyny [Heart and vessels] (Ukr). 2016;2:7-20.

Книжка

Мішалов В. Г., Теслюк І. І., Копчак В. М. Діагностика та хірургічне лікування гнійних ускладнень калькульозного холециститу. — К.: Віт-А-Пол, 2003. — 92 с.

Mishalov VG, Teslyuk II, Kopchak VM. Diagnostika ta khirurgichne likuvannya gniinikh uskladnen' kal'kul'oznogo kholetsistitu [Diagnostics and surgical treatment of festering complications of calculous cholecystitis] (Ukr). Kyiv: Vit-A-Pol; 2003:92.

How to submit an article in the Ukrainian Neurological Journal

Papers are published in Ukrainian, Russian, or English.

Together with the text of the paper, the author provide:

- Index of the Universal Decimal Classification (UDC);
- article title, authors names, the name of the institution where the authors work (if multiple authors and they work in different institutions, it is necessary to personify them with badges 1, 2, 3), city, country (for foreigners);
- Figures, tables, diagrams and formulas should be included in the text;
- References;
- Abstract, including full title of the paper, last names and initials of the authors; keywords (3 to 7 words or phrases that reveal the content of the article) in three languages: Ukrainian, Russian and English (translation must be high quality and precise). FOR FOREIGN AUTHORS it could be just abstract and keywords in English;
- Photo of the first author (if more than two authors or one author) or a photo of two of the authors (if two authors). Photos should be at least 3×4 cm;
- Postal and e-mail address, phone number, professional, research doctorate, position of one author responsible for correspondence for publication in the journal;
- Completed form of article licensing terms;
- Telephone numbers to ensure rapid communication between editors and authors.

Additionally in three languages should be given: surname, name and patronymic of all authors, institutions titles, where the author is affiliated, professional, research doctorate, position, and contact details. NOTE! Surnames and names are not corrected by editorship, published in author's edition. Please check the spelling. FOR FOREIGN AUTHORS the translation into Ukrainian and Russian is optional, but it is advisable to provide the transcription of surnames, names and institutions titles.

The paper must be sent to the editor with the official assignment from the institution where the paper was prepared. For the collective paper the signatures of all the authors are required.

The manuscript must be submitted in two forms – typewritten on paper and electronic. Electronic and typewritten versions must be identical.

At the end of the article please submit **data on conflicts of interests** (eg, The project was supported by company N) and **the participation of each author in writing** (concept and design of the study, material collection, material processing, statistical data processing, writing text, editing, etc.).

THE STRUCTURE of the paper main text should correspond the generally accepted structure for the scientific papers. Thus, if the paper contains the results of experimental work, including dissertations, and is placed in the section of «Original research», it should include «Introduction», «Objective», «Materials and methods», «Results and discussion», «Conclusions». Other items (clinical observations, lectures and reviews, articles on the history of medicine, etc.) may be made differently.

ABSTRACT of the article which published experimental results, is to have the same structure as the article and include the same categories: «Objective», «Materials and methods», «Results and discussion», «Conclusions». The volume of resumes – one printed page.

TABLES should be made in Microsoft Word format. Each table must have the title and number.

ILLUSTRATIONS (photographs, figures, graphs, diagrams etc.) must be marked as «Fig.» and numbered in the order of their appearance in the paper.

DIAGRAMS AND GRAPHS should be provided with the data used for the their construction.

PHOTOS, ECHOGRAMS should be submitted in original or electronically scanned with resolution of at least 300 dpi and saved in TIFF or JPEG formats. Tags and symbols on figures should be clear and well-read in the image after diminution up to the journal column size. Patients' photographs must be provided either with their written permission or in such a view that the patient could not be identified. On the underside the label should be stuck on, containing the paper title, the figure inscription, indication of the picture top and bottom.

REFERENCES must be numbered in alphabetical order: first the papers of Ukrainian and Russian languages (Cyrillic letters) and then in other foreign languages (Roman letters). Reference to articles from the journal issued as follows: initials and surnames, the full title, normally abbreviated journal or collection, year of publication, volume number, pages (first and last) on which the article is placed on. References to the monograph must include the initials and names of the authors, title of the book, place of publication, date of publication, total number of pages.

Please limit the amount of sources to 40 references.

Note! Due to need in English-language site as one of the entry requirements for international scientometric databases, the registration of the references are changed. Citations Cyrillic should have duplicate in English (the name taken from the English summary) and indicate the language of writing in parenthesis (Ukrainian) or (Russian). If no primary source summary, it must be qualified translation or transliteration of the name in Latin letters. The Ukrainian language can transliterate names automatically in compliance with the CMU 2010 (passport) online at the link <http://translit.kh.ua/?passport>, names under standard UKPPT 1996 (Simplified) link <http://www.translit.kh.ua/?geo>. Transliteration from the Russian language can make the link <http://ru.translit.net/?account=bsi>. At the end you have to choose a unique digital identifier article DOI, if any. Check the article ID DOI please visit <http://search.crossref.org> or <http://www/citethisforme.com>. For the DOI to enter into the search box the name of the article in English.

All articles received by the editor are subject to review and edited under the terms of the publication in the journal. Editors reserves the right to change the style of the article. If necessary, the article may be returned to authors for revision and answering questions.

The proof-sheet will not be sent to the authors, all pre-publishing preparation of author's manuscript has been done by the editors. The rejected manuscripts will not be returned to the authors.

We do not submit already published articles and papers sent to other issues.

The reprint of the articles is possible only with the permission of the editors. Reference to the journal is obligatory.

Please send the papers to the editor:

M. Kotsiubynskogo st., 8a, Kyiv, 01030, Ukraine

E-mail: journals@vitapol.com.ua, vitalpol@i.com.ua