

## Генетичні фактори ризику розвитку ішемічного інсульту та його підтипів (об'єднання METASTROKE): метааналіз досліджень загальногеномних асоціацій

Traylor M., Farrall M., Holliday E.G. et al. Genetic risk factors for ischaemic stroke and its subtypes (the METASTROKE Collaboration): a meta-analysis of genome-wide association studies // *Lancet Neurol.*— 2012.— Vol. 11.— P. 951—962.

Останніми роками визначення генетичної схильності до різних захворювань значно розширило наше розуміння цієї проблеми. Ішемічний інсульт — одна з основних причин смерті, функціональної неповноправності, когнітивного зниження та деменції. Вивчення анамнезу розвитку інсульту в найближчих родичів і серед близнюків свідчить про вплив генетичних чинників. Дослідження загальногеномних асоціацій (ДЗА) дає змогу ідентифікувати гени, які спричиняють певне захворювання, шляхом зіставлення генотипу та фенотипу.

Метааналіз, опублікований у *Lancet Neurology*, вражає масштабом проведеної роботи і, як зазначають самі автори, є найбільшим науковим дослідженням впливу генетичної схильності на розвиток ішемічного інсульту. M. Taylor та співавт., перш ніж робити власні висновки, проаналізували дані 15 ДЗА за участю 12 389 пацієнтів з інфарктом мозку та 62 004 — з групи контролю. В результаті вони виділили 6 основних локусів генів (генетичних варіацій), пов'язаних з розвитком інсульту: HDAC9, PITX2, ZFHX3, 9p21, PRKCH, NINJ2 та 12 додатко-

вих. Генетичний аналіз ДНК у 13 347 хворих з інфарктом мозку та у 29 083 пацієнтів з групи контролю виявив, що генетичні варіації PITX2 та ZFHX3, попередньо ідентифіковані як чинники ризику для миготливої аритмії, виявилися специфічними для кардіоемболічного підтипу інсульту, тоді як гени HDAC9 та 9p21, асоційовані в попередніх дослідженнях з ішемічною хворобою серця та аневризмами, були специфічними для атеротромботичного підтипу інсульту. Окрім зазначених чотирьох локусів, інші зіставлення виявилися негативними. Популяційний додатковий ризик був надто низьким (4,5—7,2 %), що робить непотрібним скринінг усєї популяції для виявлення групи підвищеного ризику. Отримані результати продемонстрували гетерогенність інсультів та, ймовірно, відмінні патофізіологічні механізми, які лежать в основі різних їх підтипів. Подальше вивчення саме цих біологічних механізмів, пошук генетичних чинників ризику розвитку артеріальної дисекції (триває дослідження CADISP) є завданнями для майбутніх наукових пошуків.

## T-клітини проникають у центральну нервову систему завдяки їхнім змінам у легенях

Odoardi F., Sie C., Streyll K. et al. T-cells become licensed in the lung to enter the central nervous system // *Nature.*— 2012.— Vol. 488.— P. 675—679.

Гематоенцефалічний бар'єр в нормі захищає головний та спинний мозок від впливу шкідливих агентів. Під час розвитку розсіяного склерозу автоактивні популяції T-лімфоцитів унаслідок ушкодження бар'єра проникають у ЦНС, запускаючи каскад автоімунних та біохімічних реакцій, зумовлюючи руйнування мієліну та утворення розсіяних периваскулярних вогнищ запалення.

Німецькі вчені на чолі з F. Odoardi в досліджах на тваринах з експериментальним енцефаломієлітом продемонстрували, що місцем перепрограмування та набуття T-лімфоцитами міграційних властивостей є легені. Використовуючи метод флуорес-

центного мічення, вони дослідили шлях їх міграції. Активовані T-лімфоцити потрапляють у кров'яне русло, звідти спочатку в селезінку та лімфатичні вузли, пізніше — в легені, де відбувається експресія молекул локомоції та адгезії до ендотелію судин мозку і гліоцитів. Імунні клітини починають швидко розмножуватися, набувають нових властивостей, що дає їм змогу безперешкодно мігрувати до ЦНС. Оскільки запалення респіраторного тракту може стимулювати розвиток рецидивів розсіяного склерозу, автори справедливо зазначають, що «чинники навколишнього середовища можуть стимулювати патогенетичну реакцію з боку імунних клітин».

## Рівні солей сечової кислоти прогнозують виживання у чоловіків з бічним аміотрофічним склерозом

Paganoni S., Zhang M., Zarate A.Q. et al. Uric acid levels predict survival in men with amyotrophic lateral sclerosis // *J. Neurology*.— 2012.— Vol. 259.— P. 1923—1928.

Низка проведених останніми роками досліджень продемонструвала, що високий рівень солей сечової кислоти в організмі людини уповільнює прогресування хвороби Паркінсона (лише в осіб чоловічої статі), хореї Гентінгтона, множинної системної атрофії та помірних когнітивних розладів. Імовірними механізмами, які спричиняють це явище, вважають антиоксидантні властивості уратів, їхню можливу нейропротективну дію на нервові клітини головного мозку.

Дослідники Гарвардської медичної школи проаналізували взаємозв'язок між рівнем солей сечової кислоти в сироватці крові та виживанням при бічному аміотрофічному склерозі (БАС). Обстежено 251 пацієнта з БАС. Середній вік — (53,9 ± 12,5) року. Середня тривалість періоду від появи перших симптомів до обстеження та включення в дослідження становила (672,1 ± 420,9) дня. Виявлено, що рівні солей сечової кислоти є вищими в осіб чоловічої статі ((5,67 ± 1,34) мг/дл) порівняно з особами жіночої ((4,25 ± 1,32) мг/дл). Для оброблення результатів при проведенні статистичного аналізу для

кожної статі використано специфічні квартилі рівня уратів: для чоловіків — до 4,8; 4,8—5,4; 5,41—6,35; понад 6,35 мг/дл, для жінок — до 3,4; 3,4—4,9; 3,91—4,8; понад 4,8 мг/дл. Отримані результати продемонстрували, що лише серед осіб чоловічої статі при підвищенні рівня солей сечової кислоти спостерігається зменшення рівня летальності ( $p = 0,018$  для чоловіків,  $p = 0,81$  для жінок). При збільшенні кількості уратів у сироватці крові в осіб чоловічої статі на кожний 1 мг/дл від рівня 4,8 мг/дл ризик смерті протягом 8 міс спостереження зменшувався на 39 % (скориговане відношення шансів (ВШ) 0,61; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,39—0,96;  $p = 0,03$ ). Результати дослідження, а саме взаємозв'язок між чоловічою статтю, підвищеним рівнем солей сечової кислоти та зменшенням кількості летальних випадків при БАС, близькі до даних, отриманих при обстеженні пацієнтів з хворобою Паркінсона. Нині тривають дослідження, зокрема визначення безпечності підвищення рівня уратів у сироватці крові при хворобі Паркінсона як новий медикаментозний напрям цього захворювання.

## Гіпоглікемічна енцефалопатія: аналіз випадків та огляд літератури відносно оцінки наслідків

Witsch J., Neugebauer H., Flechsenhar J., Juttler E. Hypoglycemic encephalopathy: a case series and literature review on outcome determination // *J. Neurology*.— 2012.— Vol. 259.— P. 2172—2181.

Більшість публікацій, присвячених гострій гіпоглікемічній енцефалопатії, не містять опис віддалених наслідків. Автори статті систематизували дані літератури та навели результати власного дослідження. Відомо, що між рівнями глюкози у сироватці крові та клітинах головного мозку існує лінійна кореляція. При зниженні концентрації глюкози в крові нижче ніж 2 ммоль/л рівень глюкози в нейронах головного мозку знижується майже до нуля, що супроводжується поступовим зниженням рівня АТФ. Точний механізм нейронального пошкодження при гіпоглікемії досі невідомий. Найчутливішими до ішемії є клітини основи гіпокампа, ділянка хвостатого ядра, гіпокампальні інтернейрони CA1, клітини зубчастої звивини та кори головного мозку.

Протягом 2005—2010 рр. автори обстежили 15 пацієнтів віком від 29 до 79 років (середній вік — 60 років) з гіпоглікемічною енцефалопатією, які були госпіталізовані в три госпіталі Charite та відповідали критеріям залучення в дослідження (по-

рушення свідомості за типом сопору/коми, глюкоза в крові < 50 мг/дл, незважаючи на нормалізацію рівня цукру в сироватці крові сопор/кома зберігалися 24 год і більше). Період спостереження в середньому становив 21,5 міс (від 5 до 33 міс). З двома хворими через певний час зв'язок був утрачений. Рівень летальності становив 46 % (6 хворих). Причина смерті майже в усіх хворих (в одного розтин не проводили) — зупинка серця на 5-ту добу, 12, 15, 25, 29 і 30-й місяць спостереження. У 7 пацієнтів, які вижили, наслідки були сприятливими: оцінка за mRS — 0 балів, індексом Бартел — 100 балів. Магнітно-резонансна томографія головного мозку, проведена лише в 3 випадках, не виявила взаємозв'язку між розміром/локалізацією вогнища та наслідками гіпоглікемічної енцефалопатії. Результати дослідження засвідчили, що рівень летальності є досить високим, однак у більшості пацієнтів, які вижили, функціональні наслідки є сприятливими.

## Рівень естрадіолу дає змогу прогнозувати несприятливі найближчі клінічні наслідки у жінок з гострим інсультом у період менопаузи

Pappa T., Vemmos K., Mantzou E. et al. Estradiol levels predict short-term adverse health outcomes in postmenopausal acute stroke women // Eur. J. Neurol.— 2012.— Vol. 19.— P. 1300—1304.  
Manwani B., McCullough L.D. Estrogen in ischaemic stroke: the debate continues // Eur. J. Neurol.— 2012.— Vol. 19.— P. 1276—1277.

Частота розвитку ішемічного інсульту залежить від гендерних особливостей різних вікових груп. У пацієнтів чоловічої статі інфаркт мозку частіше розвивається в молодому та середньому віці, тоді як кількість ішемічних інсультів серед жінок значно переважає у віковий період понад 80 років. Більшість дослідників висловлюють припущення щодо протективного ефекту естрогенів, рівень яких у період менопаузи поступово знижується. Це було підтверджено в досліді на тваринах. Однак додатково призначення жінкам у постменопаузальний період кон'югованого естрогену в дозі 0,625 мг/добу (дослідження WHI) або 17-β естрадіолу в дозі 1 мг/добу (WEST) не зменшувало, а навіть збільшувало кількість інсультів та їхню тяжкість.

Т. Рарра та співавт. зіставили рівень естрадіолу у 302 жінок (середній вік —  $(73,6 \pm 10,6)$  року, середня тривалість постменопаузи —  $(26,7 \pm 10,6)$

року), у яких розвинувся інсульт, з тяжкістю неврологічного дефіциту на момент госпіталізації та функціональними наслідками через 1 міс спостереження. Результати аналізу виявилися несподіваними: вміст естрадіолу в організмі позитивно корелював з вираженістю неврологічного дефіциту та був предиктором 30-денної летальності або несприятливих функціональних наслідків (ВШ 3,341; 95 % ДІ 1,617—6,902;  $p = 0,001$  та ВШ 2,277; 95 % ДІ 1,273—4,074;  $p = 0,006$ ). Однак, як слушно зазначили наукові рецензенти статті В. Manwani та L.D. McCullough, це дослідження має низку недоліків: не визначено зв'язок між рівнем естрадіолу в крові та розміром інфарктного вогнища, не враховано вплив інших біомаркерів інсульту (постінсультна інфекція, призначення препаратів тощо), не визначено рівень усіх ендогенних естрогенів.

## Зв'язок між немоторними симптомами та когнітивними розладами у пацієнтів з хворобою Паркінсона, виявленою вперше

Erro R., Santangelo G., Picillo M. et al. Link between non-motor symptoms and cognitive dysfunctions in de novo, drug-naive PD patients // J. Neurology.— 2012.— Vol. 259.— P. 1808—1813.

На сьогоднішній день при обстеженні пацієнтів з хворобою Паркінсона багато уваги приділяють дослідженню «немоторних симптомів». Гіпосмія, депресія, розлади поведінки у фазу швидкого сну (REM-фаза) виявляються вже на ранніх стадіях і нерідко навіть передують розвитку захворювання. Проблема когнітивних розладів при ХП є актуальною, оскільки згідно з даними літератури, у 20—57 % пацієнтів протягом 3—5 років після встановлення діагнозу розвиваються помірні когнітивні розлади. Взаємозв'язок між когнітивними дисфункціями та немоторними симптомами залишається недостатньо вивченим, існують лише поодинокі повідомлення, що свідчать про позитивну асоціацію з депресією, апатією, галюцинаціями, розладами сну, дофамінзамісною терапією.

Італійські вчені на чолі з R. Erro проаналізували зазначені закономірності у групі з 66 пацієнтів

віком менш ніж 70 років з ранніми стадіями ХП (< 2 років від появи симптоматики), відсутністю вогнищевих змін на комп'ютерній/магніторезонансній томограмі головного мозку, яким ніколи не призначали дофамінзамісну терапію. Частота виявлених немоторних симптомів навіть на ранніх стадіях захворювання виявилася дуже високою (95,4 %). Переважала нейропсихіатрична симптоматика (тривожність, втрата інтересу, туга, забудькуватість) та розлади поведінки під час сну (підвищення рухової активності, вокалізація). Помірні когнітивні розлади відзначено у 37,8 % пацієнтів. При проведенні статистичного аналізу позитивний кореляційний зв'язок виявлено між розладами поведінки у фазу швидкого сну та низькими балами при виконанні тестів на перевірку когнітивних функцій. Імовірно, що розлади сну в пацієнтів з ХП — ранній маркер розвитку деменції.

Підготувала К.В. Антоненко