

## Рівень сироваткового 25-гідроксिवітаміну D визначає тяжкість та прогноз пацієнтів з інсультом

Daubail B., Jacquin A., Guiland J.-C. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts severity and prognosis in stroke patients // *Eur. J. Neurol.*— 2013.— Vol. 20.— P. 57—61.

У проведених останніми роками дослідженнях продемонстровано, що нейростероїд вітамін D, вільно проникаючи крізь гематоенцефалічний бар'єр головного мозку, зв'язується зі специфічними рецепторами в нейрональних та гліальних клітинах. Окрім регуляції обміну кальцію та фосфору в організмі, цей вітамін володіє також нейропротекторними властивостями, які реалізуються на різних етапах метаболізму: захищає нейрони від токсичного ушкодження на тлі зниження рівня кальцію в клітинах, посилює антиоксидантний захист головного мозку, стимулює нейрогенез, інгібує атерогенез, має імуномодулювальні властивості, знижує рівень артеріального тиску шляхом пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Попередньо було показано, що низький рівень 25-гідроксिवітаміну D пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку цереброваскулярних судинних подій, нейродегенеративних та судинних деменцій, однак детально цей зв'язок не досліджували.

Французькі вчені на чолі з B. Daubail за результатами обстеження 286 послідовних пацієнтів зіставили ступінь вираження неврологічного дефіциту за шкалою National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) та рівні 25 (ОН) D у сироватці крові хворих на момент госпіталізації. Під час багатофакторного аналізу та коригування даних щодо віку, статі, інших чинників ризику (артеріальна гіпертензія

(АГ), цукровий діабет, гіперхолестеринемія, куріння, фібриляція передсердь, інсульт/транзиторна ішемічна атака в анамнезі, інфаркт міокарда) виявлено, що найнижчий кuartиль рівня 25-гідроксिवітаміну D ( $< 25,7$  нмоль/мл, або  $10,3$  нг/мл) був пов'язаний з неврологічним дефіцитом за шкалою NIHSS  $\geq 6$  балів (відношення шансів (ВШ) —  $1,67$ ; 95 % довірчий інтервал (ДІ) —  $1,05$ — $2,68$ ;  $p = 0,03$ ). Середній рівень 25 (ОН) D був нижчим у пацієнтів з помірною та вираженою функціональною неспроможністю (3—6 балів за модифікованою шкалою Ренкіна (мШР)) на момент виписки зі стаціонару порівняно з хворими з повним функціональним відновленням чи мінімальною неспроможністю (0—2 бали за мШР) —  $35,0$  проти  $47,5$  нмоль/мл ( $p < 0,001$ ). Після проведення багатофакторного аналізу найнижчий кuartиль рівня 25-гідроксिवітаміну D був пов'язаний з найвищим ризиком розвитку помірної та вираженої функціональної неспроможності (ВШ —  $2,06$ ; 95 % ДІ —  $1,06$ — $3,94$ ;  $p = 0,03$ ). Дефіцит вітаміну D легко виявити та скоригувати призначенням недорогих вітамін D-замісних препаратів чи рекомендаціями щодо адекватної інсоляції. Результати дослідження підтверджено на експериментальних і тваринних моделях, однак рандомізованих клінічних досліджень проведено недостатньо, їх організація — це завдання для майбутніх наукових пошуків.

## Застосування статинів та ризик розвитку хвороби Паркінсона: метааналіз спостережних досліджень

Undela K., Gudala K., Malla S., Bansal D. Statin use and risk of Parkinson's disease: a meta-analysis of observational studies // *J. Neurol.*— 2013.— Vol. 260.— P. 158—165.

Статини (інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А-редуктази) — це основний клас препаратів, які використовують при лікуванні дисліпідемій з метою зниження рівня холестерину та ліпопротеїнів низької щільності. На сьогодні відомі плейотропні ефекти цих препаратів, які не пов'язані з гіполіпідемічною дією. Серед них, насамперед, виділяють протизапальні (знижують експресію інтерлейкіну-6, фак-

тора некрозу пухлин, С-реактивного білка), антиромботичні, протиішемічні, імуномодулювальні властивості, сприятливу дію на функцію ендотелію судин. Нещодавно в досліджах на тваринах продемонстровано, що статини підвищують концентрацію дофаміну в стріарній системі. Попередні роботи досить суперечливі, у них немає узагальнених висновків, що стало приводом для проведення метааналізу.

Проведено пошук усіх англomовних оглядових статей, опублікованих до квітня 2012 р., про зв'язок між хворобою Паркінсона (ХП) та прийомом статинів. Виявлено 43 статті щодо 8 основних досліджень (випадок — контроль (5) та когортні (3)). Отримані дані засвідчили, що лише у 23 % пацієнтів прийом статинів знижував ризик розвитку ХП (відносний ризик (ВР) — 0,77; 95 % ДІ — 0,64—0,92;  $p = 0,005$ ), до того ж тривалий (у всіх дослідженнях різний) прийом ліпідознижувальних препаратів був несуттєвим серед груп випадок — контроль (ВР — 0,72; 95 % ДІ — 0,45—1,13;  $p = 0,15$ ). Детальний

аналіз різних видів статинів показав, що аторвастатин, симвастатин та ловастатин знижували ризик розвитку ХП, тоді як прийом правастатину, навпаки, значно підвищував ризик розвитку нейродегенеративного захворювання. Результати метааналізу підтверджують гіпотезу про менший ризик розвитку ХП при прийомі статинів, однак невелика кількість досліджень, точно не визначена тривалість прийому ліпідознижувальних препаратів потребують проведення в майбутньому рандомізованих досліджень з вивчення біологічних механізмів, які лежать в основі виявлених зв'язків.

## Структурні зміни головного мозку при мігрені

Palm-Meinders I.H., Koppen H., Terwindt G.M. et al. Structural brain changes in migraine // JAMA.— 2012.— Vol. 308 (18).— P. 1889—1897.  
 Friedman D.I., Dodick D.W. Editorial: White matter hyperintensities in migraine: Reason for optimism // JAMA.— 2012.— Vol. 308 (18).— P. 1920—1921.  
 Fitzgerald S. Brain lesions associated with Migraine may not be clinically relevant // Neurology today.— 2013.— Vol. 13 (2).— P. 18—19.

Мігрень уражує до 15 % загальної популяції населення, у третини пацієнтів гемікранії передують аура. У 2000 р. проведено масштабне дослідження серед жителів Нідерландів (CAMERA-1), до якого було залучено 295 пацієнтів з мігренню та 140 хворих з групи контролю. Його результати продемонстрували підвищену частоту виникнення гіперінтенсивних вогнищ у глибоких шарах білої речовини головного мозку, субтенторіально та появу інфарктоподібних вогнищ у задньоциркулярному басейні у пацієнтів з мігренню. У 2009 р. 203 (71 % жінок, середній вік — 57 років) пацієнтам з мігренню та 83 (69 % жінок, середній вік — 55 років) — з групи контролю повторно проведено магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку, оцінено в динаміці когнітивні здібності пацієнтів, частоту розвитку головного болю (CAMERA-2). Отримані результати дослідження були різними у чоловіків та жінок. Так, серед пацієнтів чоловічої статі не виявлено взаємозв'язку між мігренозними нападами та прогресуванням вогнищ на МРТ головного мозку; серед пацієнтів жіночої статі — прогресування гіперінтенсивних вогнищ у глибоких шарах білої речовини головного мозку на МРТ (збільшення загального об'єму вогнищ ураження більше ніж на 0,01 мл) у 77 % хворих на мігрень та у 60 % — з групи контролю (ВШ — 2,1; 95 % ДІ — 1,0—4,1;  $p = 0,04$ ). Збільшення кількості зазначених вогнищ не асоціювалося зі зростанням частоти мігренозних болей, а також зі зниженням когнітивних здібностей пацієнтів. Не спостерігали в ди-

наміці статистично достовірного зростання частоти нових задньоциркулярних інфарктів чи кількості субтенторіальних гіперінтенсивних вогнищ. Як зазначають автори дослідження, у пацієнтів з мігренню кількість та розмір вогнищ надто малі, щоб зумовлювати зміни розумових здібностей. Однак залишається питання про природу вогнищ та збільшення їх частоти у пацієнтів після припинення мігренозних атак.

Опублікована стаття викликала значний інтерес. На сторінках січневого номера «Neurology Today» за 2013 р. були представлені точки зору відомих американських неврологів. На думку E. Randolph, зміни в білій речовині головного мозку є гліозними вогнищами, а не лакунарними ішемічними, тому призначення таким пацієнтам ацетилсаліцилової кислоти з метою профілактики інсульту є сумнівним. J. Saper на підставі отриманих результатів робить висновок, що ці вогнища не є чинником ризику для пацієнтів, однак необхідно контролювати інші чинники ризику. Редколегія журналу JAMA також надала свій коментар щодо результатів дослідження. На їхню думку, гіперінтенсивні вогнища на МРТ головного мозку можна пояснити взаємозв'язком між мігренозними нападами і набутою/спадковою васкулопатією у цих хворих. Корекція чинників ризику (ожиріння, куріння, артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія та гіподинамія) та уникання призначення комбінованих оральних контрацептивів жінкам віком понад 35 років — найбільш адекватний захід для хворих з мігренню.

## Циркадна ритмічність запальних сироваткових параметрів: проігнороване питання під час пошуку біомаркерів при розсіяному склерозі

Wipfler P., Heikkinen A., Harrer A. et al. Circadian rhythmicity of inflammatory serum parameters: a neglected issue in the search of biomarkers in multiple sclerosis // *J. Neurol.*— 2013.— Vol. 260.— P. 221—227.

Розсіяний склероз (РС) — хронічне демієлінізуювальне захворювання центральної нервової системи. Мета сучасного превентивного лікування загострень — уповільнення прогресування захворювання на ранніх його стадіях. Як один із методів визначення ефективності терапевтичних засобів (імуносупресорних чи імуномодуляторних препаратів), типу перебігу, стадії та активності РС застосовують дослідження біохімічних параметрів — цитокінів та їх рецепторів, хемокінів, молекул адгезії в сироватці крові. Кількість потенційних біомаркерів — велика, результати досліджень — суперечливі. Можливим поясненням цього, на думку авторів статті, є, зокрема, добові коливання зазначених біохімічних показників у сироватці крові та некоординовані терміни забору крові між досліджуваними групами. Ця гіпотеза ґрунтується на широковідомих даних про циркадні коливання рівня кортизолу в крові та окремих повідомленнях про регуляцію синтезу глюкокортикоїдами окремих цитокінів.

P. Wipfler та співавт. визначили рівні сироваткових маркерів запалення (sTNF- $\beta$ , його рецепторів (sTNF-R1, sTNF-R2), судинної та внутрішньоклітин-

ної молекул адгезії (sVCAM-1, sICAM-1)) у 34 пацієнтів з ремітивним типом перебігу РС, у 12 з них виявлено загострення, та у 34 пацієнтів групи контролю, порівнянних за віком та співвідношенням статей. Забори крові здійснювали о 7:00, 11:00, 14:30, 18:30 та 21:30 год протягом дня. Вчені виявили достовірно вищі рівні рецепторів sVCAM-1 та sICAM-1 зранку ( $p < 0,001$ ) з послідовним поступовим зниженням у другу половину дня, значуще зменшення кількості судинних та внутрішньоклітинних молекул адгезії (sVCAM-1, sICAM-1) удень серед пацієнтів обох груп. Концентрація sTNF- $\beta$  залишалася незмінною протягом дня в обох групах, що знижує значення цього показника для встановлення активності захворювання. При порівнянні циркадних рівнів біохімічних параметрів виявлено, що в період загострення рівень sVCAM-1 був достовірно вищим об 11:00 та 14:30 ( $p < 0,05$ ). Дослідження добових характеристик коливання біохімічних параметрів при РС дасть змогу уточнити та стандартизувати цей метод діагностики, оптимізувати час призначення терапії, щоб підвищити ефективність лікування та мінімізувати побічні ефекти.

## Призначення галантаміну при хронічній постінсультній афазії

Hong J.M., Shin D.H., Lim T.S. et al. Galantamine administration in chronic post-stroke aphasia // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2012.— Vol. 83.— P. 675—680.

Інсульт — провідна причина серйозної і тривалої функціональної неспроможності. До 70 % пацієнтів у постінсультний період мають залишкову неврологічну симптоматику, яка найчастіше представлена руховими та мовними розладами. Нерідко афатичним розладам не приділяють належної уваги при розробці заходів реабілітації пацієнтів з інсультом, незважаючи на те, що можливість говорити та розуміти мову поліпшує якість життя хворих, робить їх функціонально незалежнішими в соціальному житті. Попередні дослідження продемонстрували позитивний вплив холінергічних препаратів на реабілітацію пацієнтів з інсультом, однак чітко не визначено дози препаратів, тривалість прийому, групи пацієнтів, які отримують найбільшу користь від призначення препаратів.

Група корейських науковців на чолі з J.M. Hong провела проспективне дослідження за типом випадок — контроль із залученням 45 пацієнтів віком менше як 75 років з хронічною афазією ( $\geq 1$  рік після перенесеного первинного інсульту в лівій півкулі головного мозку). 23 хворим з основної групи було призначено зворотний інгібітор ацетилхолінес-терази — галантамін у дозі 8 мг/добу протягом 4 тиж, потім 16 мг/добу протягом 12 тиж. Нейропсихологічне оцінювання передбачало шкалювання за корейською версією шкали Mini Mental State Examination (MMSE) та Aphasia Quotient (AQ) із Західної батареї тестів на афазію (WAB). Лінгвістичну функцію оцінювали на початку терапії та через 16 тиж. Оцінка за шкалою AQ значно підвищилася в основній групі ( $p = 0,007$ ) порівняно з групою

контролю ( $p = 0,308$ ). У подальшому пацієнти, яким призначали галантамін, були розподілені на тих, у кого суттєво поліпшувалися лінгвістичні функції (оцінка за AQ через 16 тиж порівняно з вихідним рівнем  $\geq 20$  балів), і тих, у кого несуттєво ( $< 20$  балів). Проведений статистичний аналіз засвідчив, що субкортикальна локалізація вогнища (територія кровопостачання глибокими гілками середньої мозкової артерії без ураження кори головного мозку), вищий бал за шкалою MMSE та вищий рівень освіти є значущими детермінантами поліпшення мовних функцій при призначенні галантамі-

ну. У пацієнтів із субкортикальними інфарктами пошкоджуються холінергічні зв'язки між базальними ядрами та корою великих півкуль, при цьому більшість ацетилхолінергічних рецепторів у корі залишається збереженою, тому призначення ацетилхолінергічного препарату сприяє підвищенню концентрації ацетилхоліну в холінергічних синапсах. Отримані результати дають підстави для проведення мультицентрових досліджень з детальним вивченням нейропсихологічних функцій та застосуванням функціональних нейровізуалізаційних методів діагностики.

## Оглядове дослідження наслідків тромболітичного лікування у пацієнтів з ішемічним інсультом після пробудження

Manawadu D., Bodla S., Keep J. et al. An observational study of thrombolysis outcomes in wake-up ischemic stroke patients // Stroke.— 2013.— Vol. 44.— P. 427—431.

Частка пацієнтів, у яких симптоми ішемічного інсульту виявляються відразу після сну (інсульти пробудження (ІП)), становить від 8 до 27 % від усіх інфарктів головного мозку. Оскільки час від початку розвитку симптомів невідомий, тромболізіс таким пацієнтам згідно з американськими та європейськими рекомендаціями не проводять. Попередні дослідження продемонстрували, що пацієнти з ІП мають клінічні та радіологічні показники, схожі з такими у пацієнтів, у яких точно відомий час від появи симптомів та яким проведено тромболізіс.

Англійські вчені з Лондонської клініки при Королівському коледжі (King's College Hospital) оцінили наслідки 122 пацієнтів з ІП, які відповідали критеріям залучення до дослідження: скільки минуло часу з того моменту, коли пацієнта останній раз бачили в задовільному стані (понад 4,5 год, але менше ніж 12 год); оцінка неврологічного статусу за шкалою NIHSS  $\geq 5$  балів; відсутність або ранні ішемічні зміни менше ніж третини басейну середньої мозкової артерії на комп'ютерній томограмі (КТ) головного

мозку; відсутність абсолютних протипоказань до тромболізісу. Останній проведено 68 пацієнтам; 54 — відмовилися від нього; вони становили групу контролю. При порівнянні базових характеристик обох груп оцінка за шкалою NIHSS була вищою у пацієнтів, яким проведено тромболізіс (9,0 порівняно з 11,5 бала;  $p = 0,034$ ). На 90-ту добу спостереження не виявлено відмінностей щодо кількості пацієнтів з ІП, оцінених за мШР на 0—2 бали (25 (37 %) порівняно з 14 (26 %);  $p = 0,346$ ), кількості летальних випадків (10 (15 %) порівняно з 14 (26 %);  $p = 0,122$ ) та симптоматичних внутрішньомозкових крововиливів (2 порівняно з 0;  $p = 0,204$ ) між пацієнтами, яким проведено тромболізіс, і тими, яких лікували лише симптоматично.

Звичайно, ці висновки є попередніми. Необхідно провести додаткові дослідження клінічних та візуалізаційних критеріїв із застосуванням МРТ-обстеження головного мозку до того, як змінювати загальні рекомендації лікування пацієнтів з ішемічним інсультом.

Підготувала К.В. Антоненко

## ІНФОРМАЦІЯ ВІД АВТОРІВ

Автори статті «Особливості біохімічних змін при демієлінізувальних та судинних захворюваннях головного мозку в осіб, опромінених унаслідок Чорнобильської катастрофи», опублікованої у № 4, 2012, с. 53—61, А.В. Кубашко, Л.М. Овсяннікова, С.М. Альохіна, С.А. Чумак, О.В. Носач, К.М. Логановський, А.А. Чумак повідомляють, що речення «Так, показано, що радіаційно-асоційовані ефекти у дорослих виявляються при дозах, більших за 0,15—0,25 мЗв, а дозозалежні нейрофізіологічні та нейропсихологічні відхилення — після опромінення у дозах понад 0,3 мЗв...» слід читати «Так, показано, що радіаційно-асоційовані ефекти у дорослих виявляються при дозах, більших за 0,15—0,25 Зв, а дозозалежні нейрофізіологічні та нейропсихологічні відхилення — після опромінення у дозах понад 0,3 Зв...».